

**Einflussfaktoren und Verlaufsparemeter bei Patienten mit
dilatativer Kardiomyopathie**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der
Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Angela Marie Thiel
geboren am 22. 05. 1985 in Saarbrücken

Gutachter:

1. Prof. Dr. Bernhard Brehm, Koblenz
2. PD Dr. Bernd Romeike, Jena
3. PD Dr. Benjamin Wiesinger, Tübingen

Tag der öffentlichen Verteidigung: 02.09.2014

Inhaltsverzeichnis

Seite

Verzeichnis der Abkürzungen	5
Zusammenfassung	7
1. Einleitung	8
1.1 Herzinsuffizienz	8
1.2 Kardiomyopathie	8
1.2.1 Dilatative Kardiomyopathie	9
1.2.2 Inflammatorische Kardiomyopathie/Myokarditis	11
1.3 Kardiomyozyt	12
1.4 Kardiales Remodeling/Fibrose	13
1.5 Kardiotrope Viren	13
2. Ziele der Arbeit/Einführung in die Problematik	15
- Fragestellung und Hypothesen -	
3. Material und Methoden	16
3.1 Patienten	16
3.2 Anamnese und Befund	16
3.3 Transthorakale Echokardiografie	16
3.4 Links- und Rechtsherzkatheteruntersuchung und Endomyokardbiopsie	17
3.5 Virusnachweis: Adeno-/Entero-/Parvovirus	17
3.6 Histologie, Histomorphometrie und Immunhistologie	18
3.7 Laborparameter	19
3.8 Follow-up	19
3.9 Statistik	19
4. Ergebnisse	21
4.1 Virusverteilung	21
4.2 Parvovirus B19-Nachweis	22
4.3 Myokardiale Funktionsdiagnostik: Parvovirus B19 positive/negative Patienten	22
4.3.1 Nicht-invasive Diagnostik	22
4.3.2 Invasive Diagnostik	26

4.4	Histomorphometrie und Immunhistologie	32
4.5	Laborparameter	33
4.6	Follow-up	34
4.6.1	Patientencharakteristika	34
4.6.2	Mortalität	34
4.6.3	NYHA-Klassifikation	36
4.7	Klinische Daten	37
4.7.1	Arterielle Hypertonie	37
4.7.2	Diabetes mellitus	39
4.7.3	Nikotinkonsum	39
4.7.4	Alkoholabusus	39
4.7.5	Rhythmusstörungen	41
5.	Diskussion	44
5.1	Parvovirus B19-Nachweis	44
5.2	Klinische Basisdaten	45
5.3	Mortalität	45
5.4	Histomorphometrie und Immunhistologie	46
5.5	Nicht-invasive Diagnostik	46
5.6	Invasive Diagnostik	47
	Schlussfolgerung	48
	Literaturverzeichnis	49
	Danksagung	55
	Lebenslauf	56
	Ehrenwörtliche Erklärung	57

Verzeichnis der Abkürzungen

%	Prozent
°	Grad
♂	Männlich
♀	Weiblich
µm	Mykrometer
2-D	Zweidimensional
ACE	engl. Angiotensin-Converting-Enzyme
ADV	Adenovirus
AHA	engl. American Heart Association
AI	Aortenklappeninsuffizienz
BMI	engl. Body Mass Index
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
C	Celsius
CD	engl. Cluster of Differentiation
CI	engl. Cardiac Index
CM	Kardiomyopathie
CRP	C-reaktives Protein
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EDV	Enddiastolisches Volumen
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
EMB	Endomyokardbiopsie
ESC	engl. European Society of Cardiology
EV	Enterovirus
FG	Fibrosegehalt
Hb	Hämoglobin
HbA1c	Glycohämoglobin, zur Bestimmung des Langzeitblutzuckers
HDL	engl. High Density Lipoprotein
HLA	engl. Human Leukocyte Antigen
HZV	Herzzeitvolumen

ICD	Implantierbarer Cardioverter-Defibrillator
Ig	Immunglobulin
ISFC	engl. International Society and Federation of Cardiology
kg	Kilogramm
KHK	Koronare Herzkrankheit
l	Liter
LDL	engl. Low Density Lipoprotein
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESD	Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser
m ²	Quadratmeter
MCV	engl. Mean Corpuscular Volume (Erythrozytenvolumen)
MD	Myozytendurchmesser
MHC	Major Histocompatibility Komplex
MI	Mitralklappeninsuffizienz
min	Minute
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomografie
MW	Mittelwert
n	Anzahl
NYHA	engl. New York Heart Association
p-Wert	Signifikanzwert
PAP	pulmonal-arterieller Druck
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PCWP	pulmonal-kapillärer Verschlussdruck (pulmonal capillary wedge pressure)
PVB19	Parvovirus B19
RNA	Ribonukleinsäure
RT	Retrotranskription
TI	Trikuspidalklappeninsuffizienz
WHO	World Health Organization

Zusammenfassung

Die dilatative Kardiomyopathie (DCM) ist eine Myokarderkrankung, die durch eine Reduktion der myokardialen systolischen Pumpfunktion und durch ein- oder beidseitige ventrikuläre Dilatation charakterisiert ist. Es gibt primäre (idiopathische) und sekundäre auslösende Faktoren wie Alkohol und Viren. Das Parvovirus B19 (PVB19) gehört zu den häufigsten kardiotropen Viren mit einer Infektionsrate der Bevölkerung von über 70%. Als mögliche Komplikation kann es eine Myokarditis mit oft daraus resultierender DCM auslösen und so Symptome einer Herzinsuffizienz hervorrufen.

In unserer Studie wurde bei 249 der 349 untersuchten Patienten mit DCM eine Endomyokardbiopsie durchgeführt und auf Viren untersucht. Hierbei konnte in 45% der Fälle PVB19 nachgewiesen werden. Männer waren dreimal häufiger betroffen als Frauen. Es wurde der Einfluss der Virusinfektionen auf hämodynamische Parameter sowie Histologie, Histomorphometrie und Immunhistologie untersucht. Ebenso sollte beurteilt werden, inwieweit kardiales Remodeling Einfluss auf die Hämodynamik hat. Außerdem verglichen wir die Gruppen hinsichtlich kardialer Risikofaktoren, klinischer Symptome, laborchemischer Parameter und der Mortalität. PVB19 positiv getestete Patienten wiesen im Vergleich zu PVB19 negativ getesteten Patienten initial einen kleineren linksventrikulären enddiastolischen und einen größeren linksventrikulären endsystolischen Durchmesser nach. PVB19 positive Patienten zeigten einen geringeren Fibrosegehalt und einen kleineren Myozytendurchmesser. Die Zunahme der Fibrose ging mit einem größeren Myozytendurchmesser und einer geringeren Ejektionsfraktion (EF) einher. Zum Erkrankungszeitpunkt zeigte sich bei PVB19 positiv getesteten Patienten eine mittelgradig eingeschränkte Ejektionsfraktion (EF= 38%), die jedoch besser war als bei PVB19 negativ getesteten Patienten (EF= 34%). Es konnte kein Unterschied im Schweregrad der Herzinsuffizienz festgestellt werden. Unter adäquater Herzinsuffizienztherapie glichen sich die Gruppen an, und die EF verbesserte sich im Verlauf. Wir konnten belegen, dass eine Infektion mit PVB19 bei Patienten mit DCM bei adäquater Therapie im Langzeitverlauf keinen nachteiligen Effekt hat.

1. Einleitung

1.1 Herzinsuffizienz

Die systolische Herzinsuffizienz ist eine der häufigsten internistischen Erkrankungen mit altersabhängiger Prävalenz. Sie beschreibt die Unfähigkeit des Herzens, die Gewebe mit genügend Blut und dementsprechend mit genügend Sauerstoff zu versorgen, um den Gewebestoffwechsel in Ruhe oder unter Belastung sicherzustellen. Klinisch zeigen sich typische Symptome wie Dyspnoe, Müdigkeit und Flüssigkeitsretention, denen ursächlich eine kardiale Funktionsstörung zugrunde liegt. Die akute Herzinsuffizienz entwickelt sich innerhalb weniger Stunden bis Tage in Folge von tachykarden oder bradykarden Herzrhythmusstörungen, einer Perikardtamponade oder einer Myokarditis. Die chronische Herzinsuffizienz, deren Entwicklung Monate bis Jahre dauert, zeichnet sich durch charakteristische Kompensationsprozesse aus wie einer Zunahme der Herzfrequenz, einer Herzmuskelhypertrophie oder einer Vasokonstriktion. Nach der bevorzugten Lokalisation unterscheidet man eine Linksherz- von einer Rechtsherzinsuffizienz und einer Globalinsuffizienz. Eine Stadieneinteilung ist auch nach subjektiven Beschwerden der Dyspnoe im Rahmen der NYHA-Klassifikation möglich.

Man unterscheidet eine nichtmedikamentöse Therapie und Verhaltensempfehlungen wie Gewichtsnormalisierung und Reduktion koronarvaskulärer Risikofaktoren von einer medikamentösen Therapie. Bei letzterer sind ACE-Hemmer in allen Stadien indiziert, wohingegen Betablocker erst ab Stadium NYHA II verabreicht werden sollen. Eine zusätzliche Therapie mit Diuretika ist erst ab dem Stadium NYHA III, bei Flüssigkeitsretention schon ab NYHA II durchzuführen. Unter leitliniengerechter konservativer Therapie lässt sich die Prognose um 50% verbessern.

1.2 Kardiomyopathien

Gemäß der WHO/ISFC-Klassifikation definiert man Kardiomyopathien (CM) als Erkrankungen des Herzmuskels, die mit kardialen Funktionsstörungen einhergehen. Man unterscheidet heute folgende Formen mit verschiedensten Ursachen:

- Dilatative Kardiomyopathie (DCM)
- Hypertrophe Kardiomyopathie (HCM)
- Restriktive Kardiomyopathie (RCM)
- Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie/ Dysplasie (ARVC/D)

- Nichtklassifizierbare Kardiomyopathien (NKCM)

Neben den fünf Hauptformen der CM führen die AHA- und die ESC-Klassifikation wie auch die WHO weitere Ätiologien wie Inflammation, Genetik und hypertensiv/ischämischen Erkrankungen auf. Die AHA definiert CM als heterogene Gruppe von Erkrankungen des Myokards, assoziiert mit mechanischen und/oder elektrischen Dysfunktionen, die sich normalerweise in einer ventrikulären Hypertrophie oder Dilatation äußern. Die Ursachen sind vielfältig und liegen häufig in Genvarianten begründet. CM beschränken sich entweder auf das Herz (primäre CM) oder sind Teil einer generalisierten Systemerkrankung (sekundäre CM), die häufig zum kardiovaskulären Tod oder zu einem Fortschreiten der Herzinsuffizienz führen. Die häufigste Form ist die DCM mit 36 Fällen pro 100.000 Einwohnern.

1.2.1 Dilatative Kardiomyopathie

Die DCM ist durch eine Dilatation eines oder beider Ventrikel gekennzeichnet. Vor allem der linke Ventrikel und eine Vergrößerung der Myokardmasse durch Hypertrophie der Myozyten und Vermehrung der interstitiellen Fibrose stellen hierbei entscheidende Faktoren dar. Es bestehen ein systolischer Pumpfehler mit einer eingeschränkten Ejektionsfraktion ($EF < 40\%$) und zusätzlich vorliegenden diastolischen Funktionsstörungen wie verzögerter, inkompletter Myokardrelaxation und Steifigkeit. Zu jedem Stadienzeitpunkt besteht die Möglichkeit der Ausbildung atrialer und/oder ventrikulärer Arrhythmien sowie des plötzlichen Herztodes. Männer sind häufiger betroffen als Frauen (2:1). Über 50% der DCM-Patienten sterben innerhalb der ersten fünf Jahre nach Diagnosestellung (Osterziel und Dietz 2000).

Die folgende Abbildung (Abb. 1) zeigt echokardiografisch ein, an einer DCM erkranktes Herz im Vergleich zu einem gesunden Herz. Es ist eine deutliche Vergrößerung der linken Herzkammer zu erkennen.

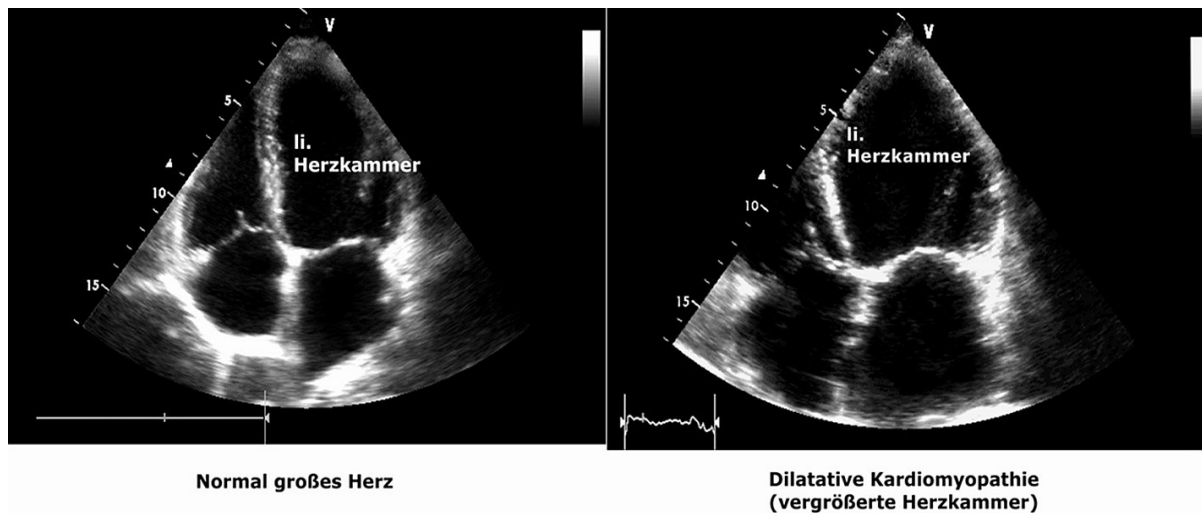


Abb. 1: Echokardiografie im Vergleich eines normal großen Herzen mit einer dilatativen Kardiomyopathie

Die wichtigsten Ursachen der DCM sind zu je einem Drittel familiäre, entzündliche und/oder toxische Faktoren (Grunig et al. 1998; Roskam et al., 2004). Durch Schädigung der Herzmuskelfasern und/oder des bindegewebigen Gerüsts kommt es zur Dilatation der Herzkammern. Toxische Faktoren, häufig Alkohol, seltener Zytostatika, wie Antrazykline, führen über Sauerstoffradikale zu einem Defekt in der Proteinsynthese mit einhergehender Zerstörung der Myozyten. Entzündliche Veränderungen sind bis zu 50% viral bedingt. Hierbei handelt es sich in unseren Breiten hauptsächlich um Enteroviren, Adenoviren und Parvovirus B19, die zu einer Myokarditis führen. Ausgelöst wird die DCM vermutlich durch direkte Zytotoxizität oder durch persistierende Virusgenomfragmente.

Klinisch manifestiert sich die DCM wie bei der oben beschriebenen Herzinsuffizienz durch eine progressive Linksherzinsuffizienz mit Dyspnoe, aus der sich im Verlauf eine Globalinsuffizienz entwickelt. Des Weiteren können Rhythmusstörungen auftreten. Die Diagnostik der DCM basiert auf der Klinik. Außerdem werden nicht-invasive Befunde wie EKG-Veränderungen (Erregungsleitungs-/rückbildungsstörungen) und Röntgenbefunde (verbreiteter Herzschatten, Stauung) herangezogen. DCM-spezifisch hingegen sind die Echokardiografie (zur Beurteilung des Schweregrades des myokardialen Schädigungsgrades und zur Verlaufskontrolle) und die Kardio-MRT. Die Herzkatheteruntersuchungen mit Endomyokardbiopsie zur histologischen und immunologischen Untersuchung sowie zum Virusgenomnachweis ist ein invasives Verfahren. Wichtig ist bei allen Untersuchungen der Ausschluss von Klappenerkrankungen und einer KHK, da diese ebenfalls zu einer Dilatation der Ventrikel führen können.

Die Therapie der DCM besteht aus Allgemeinmaßnahmen wie dem Absetzen kardiotoxischer Noxen und der leitliniengerechten Therapie der Herzinsuffizienz. Bei erhöhter Gefährdung durch Kammerflimmern ist die Implantation eines implantierbaren Cardioverten-Defibrillators (ICD) empfehlenswert. Bei einer EF von <35% ist das Risiko eines plötzlichen Herztodes signifikant erhöht. Als Ultima Ratio besteht die Möglichkeit einer Herztransplantation.

1.2.2 Inflammatorische Kardiomyopathie/Myokarditis

Eine Myokarditis ist eine Entzündung der Kardiomyozyten und der möglicherweise betroffenen Herzgefäße und des Interstitiums. Es werden zwei Formen von Myokarditiden unterschieden, die infektiöse und die nicht-infektiöse. Des Weiteren wird zwischen einer akuten, möglicherweise mit einer progredienten Herzinsuffizienz einhergehenden, und einer chronischen Verlaufsform, mit primär uncharakteristischen Symptomen, unterschieden. Diese kann ebenfalls in eine inflammatorische DCM übergehen. Die infektiöse Myokarditis ist zu 50% viral bedingt und wird in unseren Breitengraden vor allem durch Enteroviren und Adenoviren hervorgerufen. Aktuell werden vermehrt PVB19 und Humanes Herpes-Virus 6 als Ursachen nachgewiesen (Kühl et al., 2005, Dennert et al., 2008, Pankuweit und Maisch, 2010).

Man unterscheidet drei Infektionsphasen (Dennert et al., 2008). In der ersten, meist asymptomatischen Phase steht die direkte Virus getriggerte Myokardschädigung aufgrund von Lyseereignissen im Vordergrund. In der zweiten Phase wird das Myokard durch sekundär viral bedingte autoimmune Dysregulation geschädigt. Beide Phasen können sich gegenseitig potenzieren. In einer dritten und finalen Phase kann es durch myokardiales Remodeling zu einer DCM kommen. Bei über 80% der Fälle heilt die Virusmyokarditis aus. Selten kommt es zum Tod. Ein chronischer Verlauf mit Entwicklung einer DCM zeigt sich in 20% der Fälle (Kindermann et al., 2012).

In der folgenden Abbildung (Abb. 2) sind die möglichen Entwicklungen der Myokarditis schematisch in einem Flussdiagramm dargestellt. Die beiden entscheidenden Faktoren für die Pathogenese der Myokarditis sind einerseits akut virale Infektionen und andererseits die genetische Disposition. Es werden drei Verlaufsformen unterschieden: eine fulminante, eine asymptomatische und chronische. All diese können einen günstigen Verlauf nehmen und ausheilen. Im Rahmen der fulminanten Form wird aber häufiger ein letaler Verlauf beobachtet. Aus der asymptomatischen und chronischen Form kann sich eine DCM entwickeln.

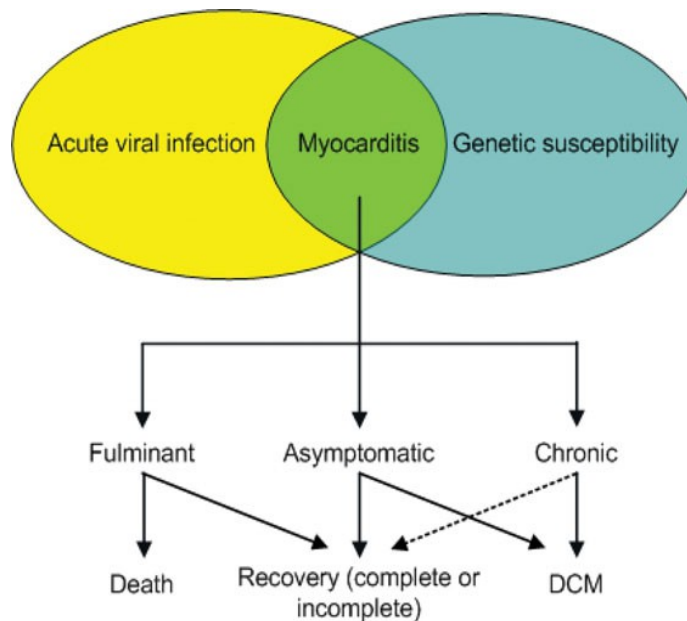


Abb. 2: Evolution einer akuten viralen Myokarditis

'Acute viral myocarditis' European Heart Journal (2008) 29, 2073- 2082

Ähnlich wie bei der Herzinsuffizienzdiagnostik werden invasive und nicht-invasive Untersuchungen durchgeführt. Für eine Klassifizierung ist eine Endomyokardbiopsie (EMB) indiziert. Diese wird lichtmikroskopisch, immunhistologisch und auf Viren untersucht. Die Therapie sollte wie bei der DCM beschrieben kausal bzw. symptomatisch erfolgen.

1.3 Kardiomyozyt

Das Herz besteht aus drei Schichten, dem Endokard, dem Myokard und dem Epikard (von innen nach außen). Das Myokard ist ähnlich der Skelettmuskulatur aufgebaut, unterliegt aber nicht der willkürlichen Steuerung. Es gibt zwei verschiedene Sorten von Kardiomyozyten; eine, die für die Kontraktion verantwortlich ist (Arbeitsmuskulatur) und eine, die für die Erregungsbildung und -leitung zuständig ist. Eine Herzmuskelzelle ist im Schnitt 10-25 µm dick und ist 50-100 µm lang. Als Anpassungsreaktion auf eine Druck- und/oder Volumenbelastung hypertrophiert die Herzmuskelzelle. Auf letale Zellschädigung reagiert sie meist mit einem Zelluntergang, Narbenbildung und Herzwandumbau (Bühling et al. 2008).

1.4 Kardiales Remodeling/Fibrose

Herzschäden jeder Art enden in einer gemeinsamen Endstrecke, dem Remodeling und der Fibrosierung. Bei einer Schädigung schwemmen Entzündungszellen wie Granulozyten, Monozyten, Makrophagen und dendritische Zellen ein. Dieser Prozess führt zur Abheilung des Gewebes mit einer ausgeprägten Angiogenese und vermehrten Kollageneinlagerung. Die fortgeschrittene Fibrosierung ist charakterisiert durch eine nichtproportionale Ablagerung und Akkumulation von fibrillärem (hauptsächlich Typ I) Kollagen, das zu einer Steifigkeit der Ventrikel und zu einer beeinträchtigten diastolischen Füllung führt. Myokardiale Fibrosierung dient also einerseits der Wundheilung und führt andererseits zu einer Herzkammersteifigkeit und einem Fortschreiten der Herzinsuffizienz. In erwachsenen Säugetieren ist die Kardiomyozyten-Regeneration insuffizient, geschädigter Herzmuskel wird nicht funktionsfähig repariert, und es entwickeln sich Narben.

1.5 Kardiotrope Viren

Es gibt eine Reihe von kardiotropen Viren. Das Hauptaugenmerk wird in dieser Arbeit gelegt auf Adenovirus, Enterovirus und Parvovirus B19.

Adenovirus

Das Adenovirus (ADV) gehört zur Familie der Adenoviridae und zur Gattung der Mastadenoviren. Sein Genom besteht aus einer linearen doppelsträngigen DNA. Es verursacht hauptsächlich Erkrankungen des Respirationstraktes, des Auges oder des Gastrointestinaltraktes und tritt vornehmlich bei Kindern auf. Es wurde bei Kindern mit entzündlicher Kardiomyopathie eine hohe Inzidenz von ADV-Genom in der EMB gefunden: 40% der erkrankten Kinder waren ADV-positiv, während bei keiner der Kontrollpersonen ein positiver Nachweis gelang (*Pankuweit, 1998*). Es gibt keine spezifische antivirale Therapie. Zur Vermeidung der Infektion sollten hygienische Maßnahmen durchgeführt werden.

Enterovirus

Zu den Enteroviren (EV) gehören unter anderem die Coxsackieviren A und B. Sie zählen zu der Familie der Picornaviridae. Diese Viren besitzen ein RNA-Genom. Infektionen mit EV sind entweder asymptomatisch oder verursachen unspezifische Krankheitszeichen und treten hauptsächlich in den Sommermonaten auf. Eine Virusisolierung erfolgt beispielsweise aus Myokardbiopsien. Auch hier gibt es keine spezifische antivirale Therapie. Als Prophylaxe

dienen hygienische Maßnahmen.

Im Tiermodell konnte man nachweisen, dass eine Infektion mit Coxsackie B3 zu einer akuten Myokarditis führt. Des Weiteren konnten eine Reihe von Autoren den Nachweis von Coxsackie B3 in EMB von Patienten mit Myokarditis und DCM führen (*Pankuweit, 1998*).

Parvovirus B19

Das PVB19 ist ein Einzelstrang-DNA-Virus und gehört zur Familie der Parvoviridae und der Gattung des Erythrovirus. Es kann sich nur in sich gerade teilenden Zellen vermehren. Die meisten Menschen infizieren sich bereits in früher Kindheit, so dass die serologische Infektionsrate >70% beträgt. Das PVB19 verursacht Ringelröteln und bei einer Infektion in der Schwangerschaft im zweiten oder dritten Trimenon entsteht ein Hydrops fetalis. Als mögliche Komplikation kann es eine Myokarditis mit oft resultierender DCM auslösen und so Symptome wie bei einer Herzinsuffizienz hervorrufen. Als diagnostische Mittel dienen der Antikörpernachweis (IgM, IgG) und der Nachweis des Virusgenoms mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR). Auch hier gibt es keine spezifische antivirale Therapie.

2. Ziele der Arbeit/Einführung in die Problematik

In dieser Arbeit sollte ermittelt werden, wie häufig Virusgenome in Biopsien des Myokards bei Patienten mit DCM gefunden wurden und ob dieser Nachweis einen Einfluss auf die Hämodynamik oder gar auf die Mortalität dieser Patienten besitzt. Hier sollten primär Virusgenome unterschiedlicher Viren untersucht werden. Die Viruspersistenz sollte dann mit dem Verlauf der Erkrankung korreliert werden, um heraus zu finden, ob eine Persistenz des Virus klinische Relevanz besitzt.

Es war das Ziel der vorliegenden retrospektiven Studie, folgende Fragestellungen zu beantworten:

1. Wie hoch ist die Prävalenz von kardiotropen Viren (Adeno-/Entero-/Parvoviren B19) im Myokard bei Patienten mit DCM in Biopsiedaten?
2. Wie ist deren geschlechterspezifische Verteilung?
3. Gibt es Unterschiede bezüglich der klinischen Charakteristika und des hämodynamischen Verlaufs zwischen Parvovirus B19 positiven und Parvovirus B19 negativen Patienten?
4. Wie hoch ist die Mortalität der Parvovirus B19 positiven und Parvovirus B19 negativen Gruppe?

3. Material und Methoden

3.1 Patienten

In dieser retrospektiven Studie wurden 349 Patienten (260 Männer; 89 Frauen) im Zeitraum von 2001 bis 2009 eingeschlossen, welche aufgrund einer chronischen Herzinsuffizienz stationär in der Klinik für Innere Medizin I der Friedrich Schiller Universität in Jena aufgenommen wurden, um weitere Untersuchungen im Sinne einer DCM Erstdiagnostik durchführen zu lassen. Entsprechend der WHO/ISFC-Definition (1995) wurde bei diesen Patienten mit echokardiografisch eingeschränkter systolischer Pumpfunktion und Kardiomegalie nach angiografischen Ausschluss einer koronaren Herzerkrankung und bei fehlender arteriellen Hypertonus in der Vorgeschichte die Diagnose einer DCM gestellt. Es wurden bei 249 Patienten EMB entnommen, um eine inflammatorische DCM abzugrenzen. Ein gemeinsames finales Follow-up wurde von März bis Mai 2011 durchgeführt.

3.2 Anamnese und Befund

Bei der Anamneseerhebung wurden Angaben über den Krankheitsbeginn wie Dyspnoe, Angina pectoris, Palpitationen, Synkopen, Nykturie und Flüssigkeitsretention erfasst. Das NYHA-Stadium der chronischen Herzinsuffizienz wurde anhand der Angaben der Patienten zu ihrer körperlichen Belastbarkeit festgelegt (Criteria Committee of the New York Heart Association, 1967). Des Weiteren wurde nach arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, eigenen oder familiären Herzerkrankungen und Systemerkrankung gefragt. In der vegetativen Anamnese interessierten Schlafstörung und/oder eine vorliegende Schlafapnoe. Eine ausführliche Medikamenten- und Suchtanamnese wurde erhoben.

Als weitere Parameter wurden die Vitalwerte, die Körpergröße und das Körpergewichts erfasst.

3.3 Transthorakale Echokardiografie

Bei allen 349 Patienten wurden zur Bestimmung des linksventrikulären enddiastolischen Durchmessers [LVEDD in mm] und des linksventrikulären endsystolischen Durchmessers [LVESD in mm] sowie der Ejektionsfraktion [EF in % nach Simson im 2D-Modus] und weiteren Parametern zur Gestalt und Funktion des Herzens (Dicke Herzhinterwand, intercavitäre Septum) routinemäßig ein transthorakales Echokardiogramm von einem erfahrenen Untersucher durchgeführt. Dabei erfolgte auch die Beurteilung der Herzkinetik,

das Vorhandensein von Thromben, Vitien und Perikardergüssen wurde dokumentiert. Des Weiteren wurde das Herz auf diastolische Funktionsstörungen sowie auf das Vorhandensein einer Herzdilatation und deren Lokalisation untersucht.

3.4 Links- und Rechtsherzkatheteruntersuchung und Endomyokardbiopsie

Bei allen, in diese Studie eingeschlossenen, Patienten wurde eine Angiografie durchgeführt, um eine hämodynamische Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) zu erhalten. Die invasive Messung zur Bestimmung des pulmonalarteriellen Druckes (PAP), des pulmonalkapillären Druckes (PCWP), des Herzminutenvolumens (HMV), des enddiastolischen Volumens (EDV in ml/min) und des Herzindex (CI; l/min/m² Körperoberfläche) wurde mittels Thermomodulation in der bekannten Standardtechnik (Figulla et al., 1985) durchgeführt. Eingetragen wurden auch die invasiven Blutdruckwerte, das Vorhandensein von Hypokinesiearealen, Herzvitien oder Thromben und die Lokalisation der Herzerweiterung und der EMB.

Bei 281 von 343 Patienten mit einer Herzkatheteruntersuchung wurden 6–8 stechnadelkopfgroße EMB entnommen. Im Rahmen des Rechtsherzkatheters, der durch das venöse System bis in den rechten Ventrikel vorgeschoben wird, konnten mit einer langen Biopsiezange (Signus) rechtsventrikuläre Myokardbiopsien (n=14) aus dem apikalen Septumbereich entnommen werden. Diese wurden sofort in flüssigem Stickstoff bei -80°C tiefgefroren.

Bei den häufiger durchgeführten Linksherzkatheteruntersuchungen, bei welchen der Verlauf des arteriellen Gefäßsystems in den linken Ventrikel und die Koronarien verfolgt wird, sind linksventrikuläre Myokardbiopsien (n=277) aus der freien posterolateralen Wand entnommen wurden.

3.5 Virusnachweis: Adeno-/Entero-/Parvovirus

Der Virusnachweis erfolgte mit der heute üblichen PCR zusammen mit real-time PCR aus den EMB. Diese wurde, wie bereits an anderer Stelle veröffentlicht (Kühl et al., 2003/2005), durchgeführt und zur Bestimmung der Viruslast genutzt. Hierbei werden die komplette virale Desoxyribonukleinsäure(DNA)- oder Ribonukleinsäure(RNA)-Genome aus dem in Flüssigstickstoff schockgefroren Gewebe isoliert. Bei RNA-Viren, wie dem Enterovirus, war die Umschreibung von RNA zu komplementärer DNA (cDNA) notwendig (RT-PCR). Die

PCR wird eingesetzt, um genau definierte DNA Bereiche mittels virusspezifischer Primer (Oligonukleotid) zu vervielfältigen. Diese werden anschließend mittels einer Agarose-Gel-Elektrophorese getrennt und mit der Southern-Blot-Technik auf einer Membran fixiert. Aber noch wichtiger ist, dass nach der PCR und reverse Transkriptase (RT-PCR) die Gensequenzierung anstelle von der Elektrophorese durchgeführt wird, um das Virus zu identifizieren. Weitere Verfahren zur Virusidentifizierung enthalten in-situ Hybridisierung, die jedoch weniger ideal sind wegen der Schwierigkeit bezüglich der Standardisierung sowie nicht-spezifischer Hybridisierung.

3.6 Histologie, Histomorphometrie und Immunhistologie

Die EMB wurden nach der Dallas-Klassifikation (Aretz et al., 1987) histologisch beurteilt. Danach ist eine aktive Myokarditis definiert als ein kombiniertes Auftreten von Myozytolysen und zellulären Entzündungsinfiltraten. Als Ausschluss einer Myokarditis wurde die Abwesenheit von entzündlichem Infiltrat und Myozytennekrosen bewertet. Die histologische Beurteilung der Endomyokardbiopsien erfolgte durch Prof. Dr. Mall am Pathologischen Institut des Klinikums Darmstadt. Die Myokardbiopsien wurden in Paraffin fixiert und nach Standardmethoden mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt. Weiterhin wurden an Paraffinschnitten histomorphometrische Untersuchungen der EMB vorgenommen. Der Myozytendurchmesser wurde in Höhe des Zellkerns im Längsschnitt der Myozyten bestimmt. Falls diese quer getroffen waren, wurde der Durchmesser im Querschnitt berechnet. Es wurden mindestens 25 Einzelmessungen zur Bestimmung des mittleren Myozytendurchmessers durchgeführt. Der mit Siriusrot gefärbte prozentuale Fibroseanteil in den EMB wurde mittels des sog. „point countings“ bestimmt (Figulla et al., 1995). Die Infiltration des Myokards mit Entzündungszellen wurde bei allen Biopaten beurteilt. Zusätzlich erfolgte die semiquantitative Beurteilung der Expression von Major-Histocompatibility-Komplex Antigene der Klassen I und II (HLA-A,B,C und HLA-DR) (Maisch et al., 2000; Chow et al., 1989). Zur Analyse der immunhistologischen Aktivität im Myokard bei Patienten mit DCM die Infiltration mit Entzündungszellen (Makrophagen, Lymphozyten) in den gewonnenen Myokardbiopsien an 4 µm-dicken, acetonfixierten und in tissue tec eingedeckten Gefrierschnitten (-80°C) untersucht (Lotze et al., 2001). Dabei wurden die monoklonalen Antikörper anti-CD2 (pan T-Zellen Marker), anti-CD4 (T-Helfer Zellen), anti-CD8 (T-Suppressor Zellen), anti-CD14 (Makrophagen) und anti-CD45RO (aktivierte T-Lymphozyten) (alle DAKO Diagnostika, Hamburg, Germany) als primäre Antikörper eingesetzt. Die spätere Beurteilung erfolgte semiquantitativ bei 400facher Vergrößerung an

dem gleichen Mikroskop ([0]=negativ, [(+)]=fraglich positiv, [+] =schwach positiv, [++]=positiv, [+++]=stark positiv).

3.7 Laborparameter

Die kardiologische Laboruntersuchung einer Blutprobe eines Patienten beinhaltete ein kleines Blutbild (entscheidend Hämoglobin (Hb), Mean Corpuscular Volume (MCV), Leukozyten), den Elektrolythaushalt (Natrium, Kalium, Kalzium, Chlorid), die Nierenwerte (Kreatinin, Harnstoff) und den Lipidstoffwechsel (Cholesterin, Low density Lipoprotein (LDL), High density Lipoprotein (HDL), Triglyceride). Zur Entzündungsdiagnostik wurden Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und C-reaktives Protein (CRP)-Wert bestimmt. Das cTNI wurde gemessen, um einen labordiagnostischen Wert einer Herzmuskelschädigung zu erhalten. Die Beurteilung der Blutzuckereinstellung erfolgte über das Glycohämoglobin (HbA1c).

3.8 Follow-up

Es wurde ein Follow-up bei den Patienten mit DCM zur weiteren Feststellung und Entwicklung der Erkrankung durchgeführt. Hierbei wurden folgende Daten vermerkt: wie Risikofaktoren (Nikotin- und Alkoholanamnese), klinische Parameter wie die Vitalparameter und Rhythmusstörungen, Herzinsuffizienzsymptomatik wie Dyspnoe in NYHA-Stadien und Flüssigkeitsretention sowie weitere Symptome wie Schwindel, Palpitationen, Angina pectoris, Nykturie, Konzentrationsstörungen, Schlafstörungen und Schlafapnoe. Therapeutische Maßnahmen wie Änderung der Medikation oder die Notwendigkeit von apparativen Therapien wie einer Schrittmacher- oder ICD-Implantation wurden ebenfalls erfasst. Weiterhin wurden bei jedem stationären oder ambulanten Klinikaufenthalt, je nach Schweregrad der Erkrankung, die Ergebnisse der invasiven und nicht-invasiven Untersuchungen dokumentiert.

3.9 Statistik

Die Daten wurden in ein vorgefertigtes Eingaberasterprogramm eingetragen, welches von Henryk Schmidt im Rahmen seiner Studienarbeit (Konzeption und Entwicklung einer Datenbanklösung für die statistische Auswertung von Diagnose- und Follow-Up-Parametern bei Patienten mit einer Dilatativen Cardiomyopathie) in Kooperation mit Herrn Professor Dr. med. B. Brehm und Herrn Dr. med. R. Pistulli erstellt wurde. Dieses Programm basiert auf

den Programmen zur Datenbankumgebung MySQL als Backend, PHP als Web Frontend und dem HTTP-Server Apache. Die statistischen Analysen wurden mit dem Programm IBM© SPSS© Statistics für Windows Vista und Win 7 durchgeführt. Als statistisch relevant wurden Unterschiede ab einem p-Wert $<0,05$ angenommen.

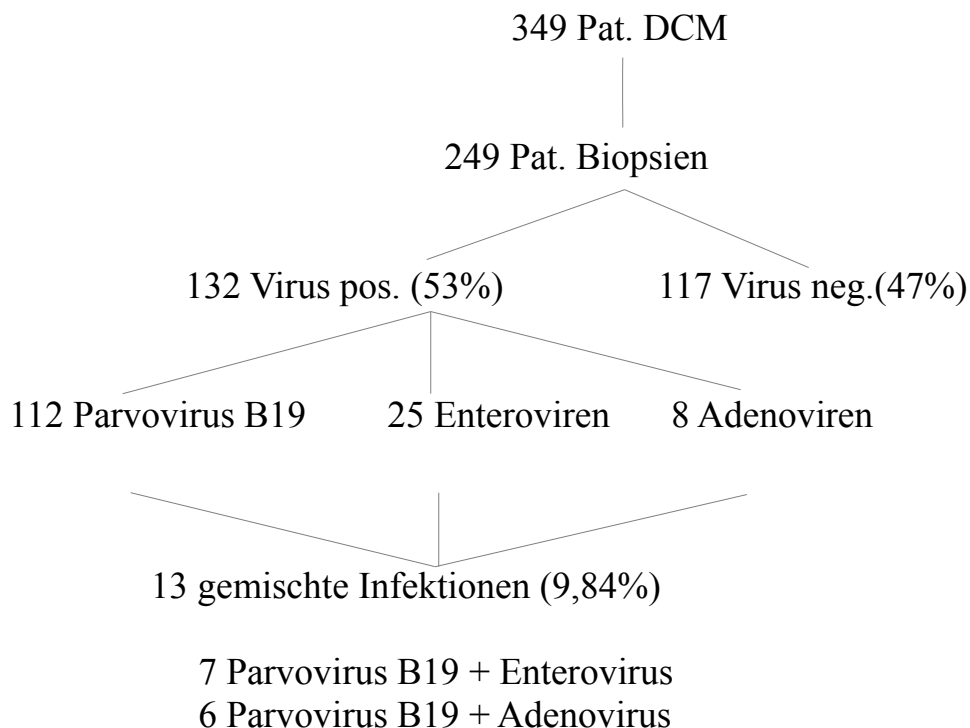
Für Vergleiche zwischen der Parvovirus B19 positiven Gruppe und der Parvovirus B19 negativen Gruppen wurde der ungepaarte t-Test für unabhängige Stichproben (Student's t-Test) und Kreuztabellen verwendet. Für abhängige Stichproben zur Verlaufskontrolle wurde der paarige t-Test genutzt. Alle Tests zur Analyse der exakten Signifikanz wurden 2-seitig vorgenommen. Waren die Ergebnisse nicht normal verteilt, wurden der Mann-Whitney-U-Test und der Kruskal-Wallis-Test verwendet. Für den Vergleich des Langzeitverlaufes der NYHA-Klassen wurde der Chi-Quadrat-Test angewandt.

Die statistische Auswertung wurde unter Mithilfe von Dr. M. Walther aus dem Institut für Medizinische Statistik der Universität Jena angefertigt.

4. Ergebnisse

4.1 Virusverteilung

In der retrospektiven Studie konnten bei 349 Patienten eine Herzinsuffizienz in Form einer DCM diagnostiziert werden. Bei 249 dieser Patienten wurde eine Biopsie durchgeführt. Es wurde mit diesen Gewebeproben eine immunhistochemische und histologische Untersuchung sowie ein Virusnachweis mittels PCR durchgeführt. Hierbei konnten zum Zeitpunkt der Diagnose 117 der Patienten Virus negativ getestet werden und 132 Virus positiv. Unter den Virus positiven konnten wir bei 112 eine Infektion mit PVB19 nachweisen. Bei 25 Patienten wurde ein EV und bei acht ein ADV bestimmt, wobei Mehrfachinfektionen bei insgesamt 13 der Patienten nachgewiesen werden konnten. Bei diesen sahen wir sowohl eine stattgehabte Infektion mit dem Parvovirus B19 als auch mit einem Enterovirus oder einem Adenovirus. Die Virusverteilung zwischen den Geschlechtern ähnelt der Verteilung der DCM. Hierbei kamen drei männliche auf einen weiblichen Virus-positiven Patienten (DCM 260♂ : 89♀, Viren positiv 95♂ : 36♀). In der folgenden Abbildung ist dies schematisch dargestellt (Abb. 3):



4.2 Parvovirus B19-Nachweis

Bei 112 von 249 Patienten mit DCM wurde mittels einer Parvovirus B19-spezifischen PCR und Southern-Blot-Hybridisierung die Parvovirus B19-DNA in den EMB nachgewiesen. Bei 117 von 249 Patienten mit DCM fand sich eine negative Parvovirus B19-spezifische PCR. Dementsprechend wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt:

1. Patienten mit positiver Parvovirus B19-spezifischer PCR
→ Parvovirus B19 positive Gruppe
2. Patienten mit negativer Parvovirus B19-spezifischer PCR
→ Parvovirus B19 negative Gruppe

4.3 Myokardiale Funktionsdiagnostik: Parvovirus B19 positive/negative Patienten

4.3.1 Nicht-invasive Diagnostik

Es konnte gezeigt werden, dass in der nicht-invasiven Herzechodiagnostik die Patienten mit einem PVB19 positiven Befund zum Zeitpunkt der Diagnose am Friedrich-Schiller-Universitätsklinikum Jena eine signifikant bessere Ejektionsfraktion (EF1 MW-PVB19 pos.: 38,14%, n= 69) hatten als die Parvovirus B19 negative Patienten (EF1 MW-PVB19 neg.: 34%, n= 90) getesteten (Tab. 1). Im weiteren Verlauf konnte eine Verbesserung der Ejektionsfraktionen beider Gruppen unter Therapie und nahezu eine Angleichung der Ejektionsfraktionen beobachtet werden. Des Weiteren wurde der linksventrikuläre endsystolische Durchmesser in der Herzechografie verglichen. Hierbei zeigte sich zum Zeitpunkt der Diagnose und im ersten Follow-up am Friedrich-Schiller-Universitätsklinikum Jena bei Parvovirus B19 positiven (LVESD2 MW-PVB19 pos.: 43,1mm, n=72) eine signifikant schlechtere LVESD als bei Parvovirus B19 negativen (LVESD2 MW-PVB19 neg.: 47,3mm, n=80) (Tab. 1). Im weiteren Verlauf zeigten sich keine weiteren Unterschiede. Bei der Untersuchung des linksventrikulären enddiastolischen Durchmessers (Tab. 1) in der Echokardiografie zeigte sich zum Diagnosezeitpunkt am Friedrich-Schiller-Universitätsklinikum Jena kein Unterschied bei Parvovirus B19 positiven im Vergleich zu Parvovirus B19 negativen Patienten.

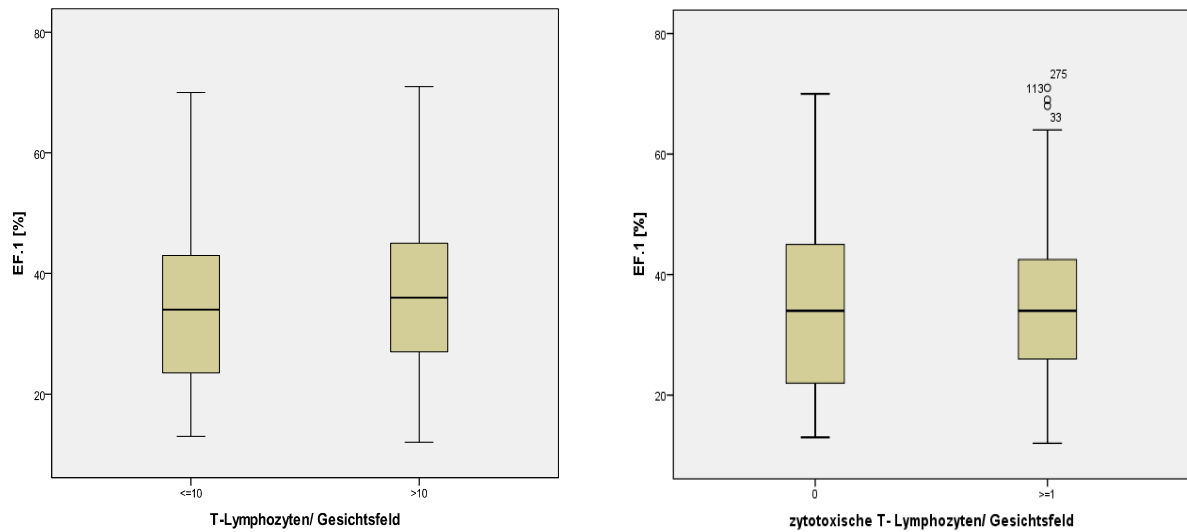
Tabelle 1: Echokardiografische Parameter

Parameter	PVB19 positiv (n=112)	PVB19 negativ (n=117)	p-Wert
LVEDD [mm]	58,6 ± 9,9 (n=107)	60,5 ± 10,1 (n=113)	0,18
LVESD [mm]	45,1 ± 13,5 (n=96)	49,5 ± 12,7 (n=92)	0,02
EF [%]	38,1 ± 11,7 (n=69)	34,0 ± 13,0 (n=90)	0,04

Patienten, die EV positiv (n=25) getestet wurden, zeigten keinen Unterschied in ihrer EF zum Zeitpunkt der Diagnose im Vergleich zu EV negativ (n=223) getesteten. Im Verlauf sind zu wenige Daten für weitere Auswertungen vorhanden.

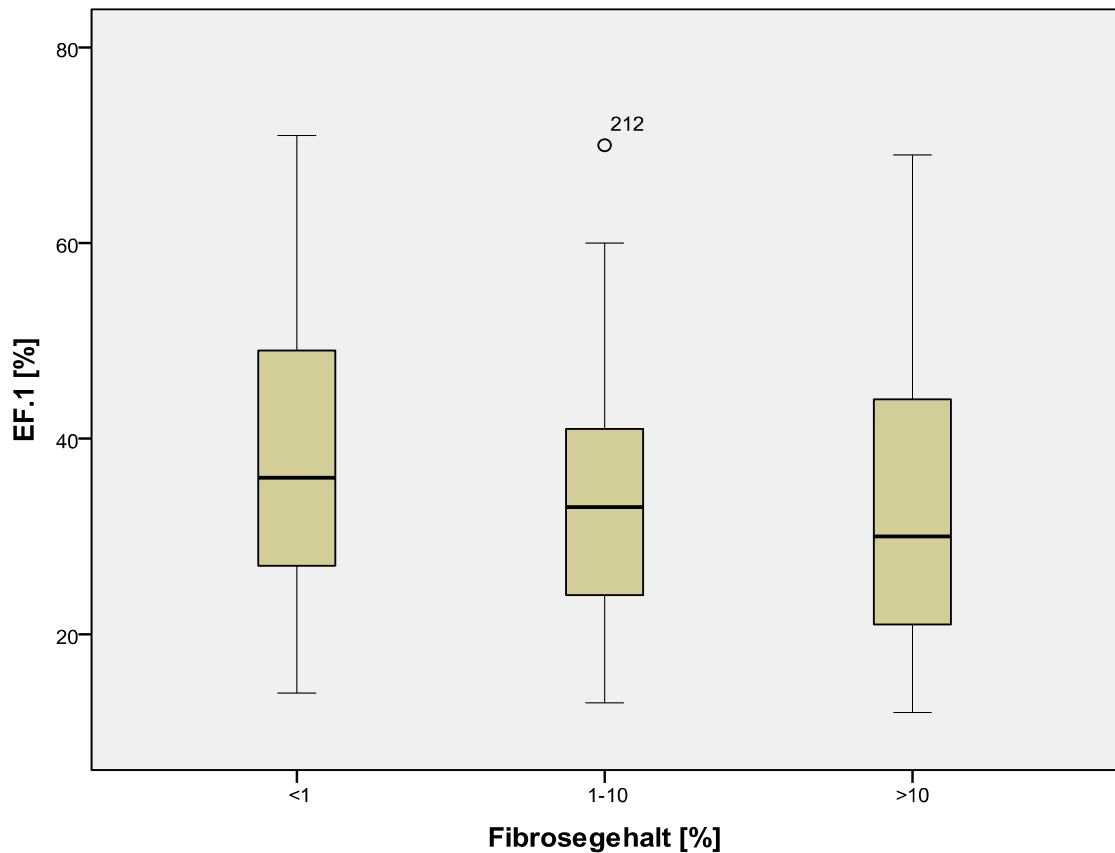
Immunologische Zellen, wie T-Zellen (≤ 10 / Gesichtsfeld eine mittlere EF= 34,63% $\pm 12,94\%$; > 10 / Gesichtsfeld eine mittlere EF= 36,97% $\pm 15,62\%$) und speziell zytotoxische T-Zellen (keine/ Gesichtsfeld eine mittlere EF= 34,95% $\pm 13,74\%$; ≥ 1 / Gesichtsfeld eine mittlere EF= 35,07% $\pm 13,03\%$) zeigten keinen signifikanten Einfluss auf die Ejektionsfraktion zum Diagnosezeitpunkt (Abb. 4), jedoch wurde mit Zunahme der Entzündungszellen eine diskrete Verbesserung der EF sichtbar.

Abbildung 4: EF zum Zeitpunkt der Diagnose in Abhängigkeit von T-Lymphozyten und zytotoxischen T-Lymphozyten



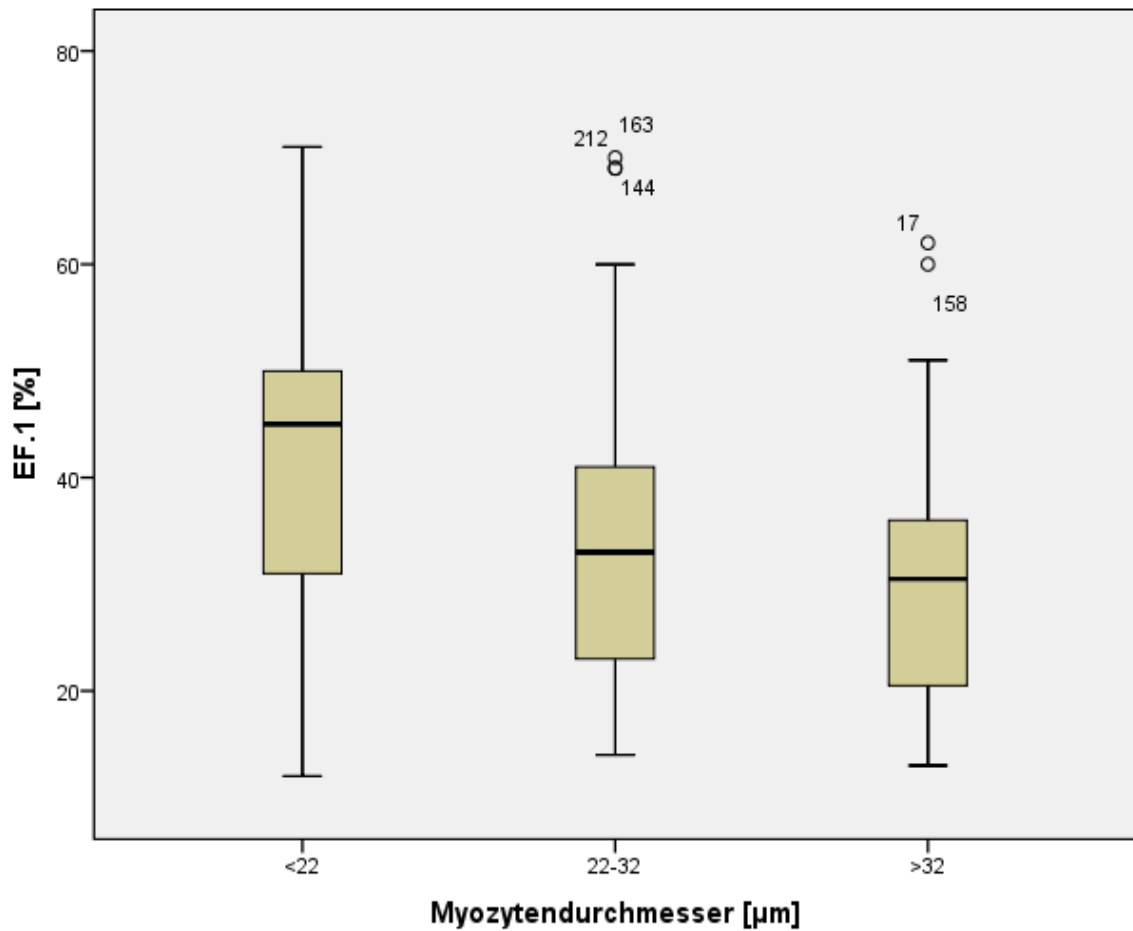
Histomorphologisch betrachtet zeigte eine Zunahme des Fibrosegehaltes eine schlechtere Ejektionsfraktion zum Zeitpunkt der Diagnose (Abb. 5), wobei bei einem Fibrosegehalt zwischen 1-10% die schlechteste Auswurfleistung (mittlere EF= 32,53% \pm 11,76%) ergab (Fibrosegehalt <1% mittlere EF= 38,25% \pm 14,05%; Fibrosegehalt >10% mittlere EF= 33,72% \pm 15,57%). Nach dem Mann-Whitney-U-Test zeigten der Fibrosegehalt zwischen <1% und 1%-10% einen signifikanten Unterschied ($p= 0,01$) hinsichtlich der EF der Patienten. Werden alle drei Fibrosekategorien zur EF mit dem Kruskal-Wallis-Test verglichen, zeigte sich eine Signifikanz von $p= 0,03$ und somit eine Bestätigung, dass das Herz mit dem geringsten Gehalt an Fibrose die beste Auswurfleistung hat.

Abbildung 5: Fibrosegehalt und deren EF zum Zeitpunkt der Diagnose



Mit einer Zunahme des Myozytendurchmessers verschlechtert sich die Ejektionsfraktion, wobei sich bei einem Durchmesser von $<22\text{ }\mu\text{m}$ eine mittlere Ejektionsfraktion von $41,64\% \pm 14,69\%$, bei $22\text{-}32\text{ }\mu\text{m}$ eine mittlere EF von $33,77\% \pm 12,37\%$ und bei $>32\text{ }\mu\text{m}$ eine mittlere EF von $30,88\% \pm 12,38\%$ zeigte. Gemäß dem Test nach Kruskal-Wallis zeigt sich ein Einfluss des Myozytendurchmessers auf die Auswurfleistung EF ($p < 0,00$) (Abb. 6).

Abbildung 6: Myozytendurchmesser und dessen EF zum Zeitpunkt der Diagnose



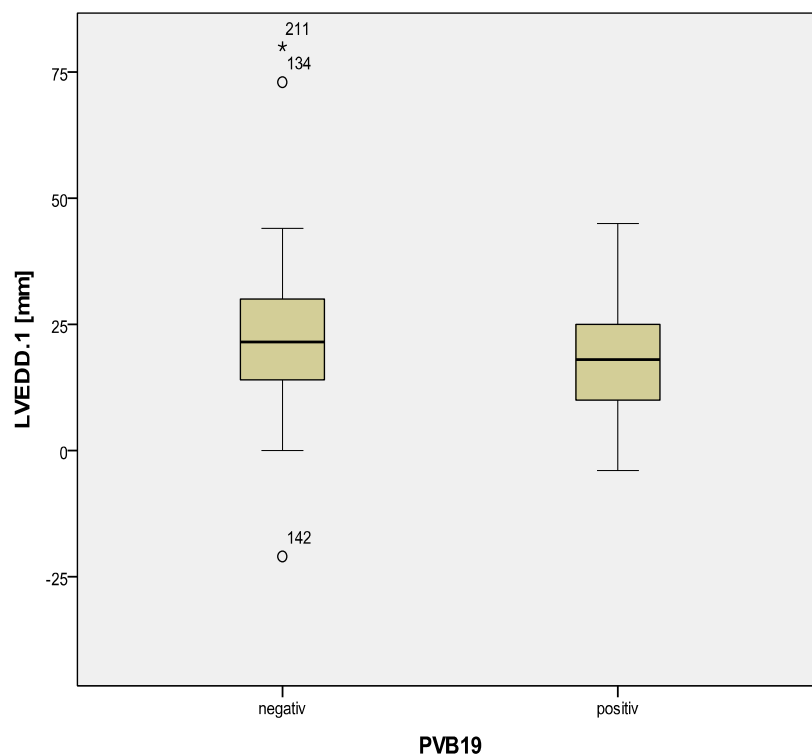
4.3.2 Invasive Diagnostik

Bei der Ermittlung des LVEDDs in der Herzkatheteruntersuchung zeigte sich zum Zeitpunkt der Diagnose am Friedrich-Schiller-Universitätsklinikum Jena ein signifikanter ($p=0,03$) Unterschied bei den Gruppenverteilungen (Tab. 2). Parvovirus B19 positive getestete Patienten haben einen kleineren linksventrikulären enddiastolischen Durchmesser als Parvovirus B19 negative. Im ersten Follow-up zeigte sich genau der umgekehrte Fall. Hier hatten die Parvovirus B19 positiven einen im Durchschnitt größeren enddiastolischen Durchmesser als Parvovirus B19 negative Patienten. (LVEDD2 MW-PVB19 pos.: 22,3 mm, $n=11$, LVEDD2 MW-PVB19 neg.: 16,1 mm, $n=21$) (Abb. 7).

Tabelle 2: Laevokardiografische Parameter

Parameter	PVB19 positiv (n=112)	PVB19 negativ (n=117)	p-Wert
LVEDD [mm]	18,5 ±10,7 (n=98)	22,3 ±13,2 (n=104)	0,03

Abbildung 7: PVB19 positiv und negativ getestete Patienten und deren LVEDD zum Zeitpunkt der Diagnose



Der Anteil an Fibrose und der Durchmesser der Myozyten zeigen keinen Einfluss auf Herzvitien wie Aorteninsuffizienz, Mitralinsuffizienz und Trikuspedalinsuffizienz zum Zeitpunkt der Diagnose der DCM (Tab. 3).

Tabelle 3: Vergleich des Fibrosegehalts und Myozytendurchmessers bei Herzvitien

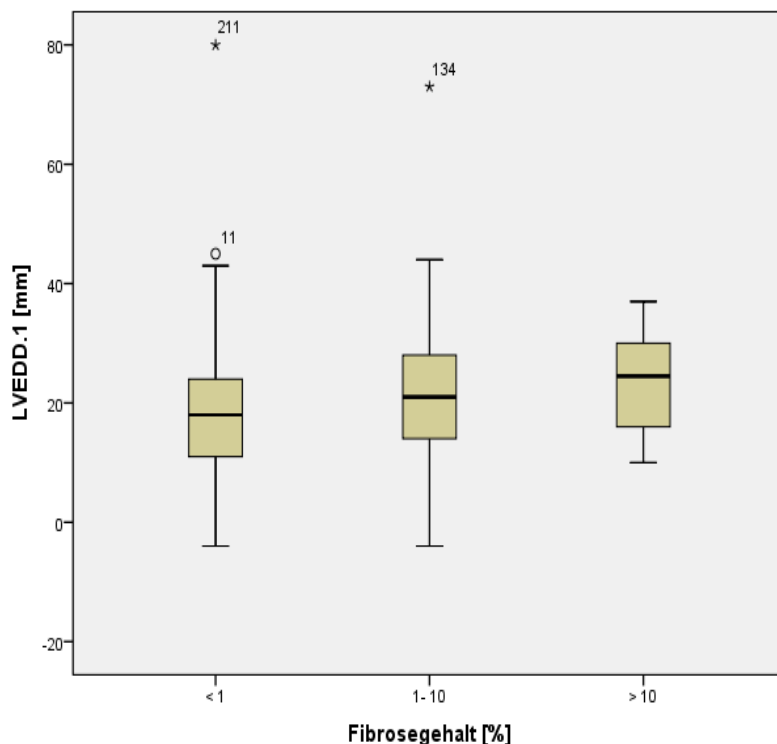
Herzvitien	Fibrosegehalt			p-Wert	Myozytendurchm. [µm]			p-Wert
	<1%	1-10%	>10%		<22	22-32	>32	
<hr/>								
AI	(n=209)				(n=224)			
keine	52	128	27	0,27	56	135	31	0,66
gering	0	1	1		1	1	0	
mäßig	keine Daten				keine Daten			
hochgradig								
<hr/>								
MI	(n=211)				(n=224)			
keine	49	113	21	0,13	54	114	27	0,33
gering	2	11	2		2	9	2	
mäßig	2	8	2		1	11	2	
hochgradig	0	0	1		0	1	0	
<hr/>								
TI	(n=211)				(n=224)			
keine	52	129	27		54	136	31	
gering	keine Daten				keine Daten			

				0,44				0,06
mäßig	1	1	0		2	0	0	
hochgradig	1	0	0		1	0	0	

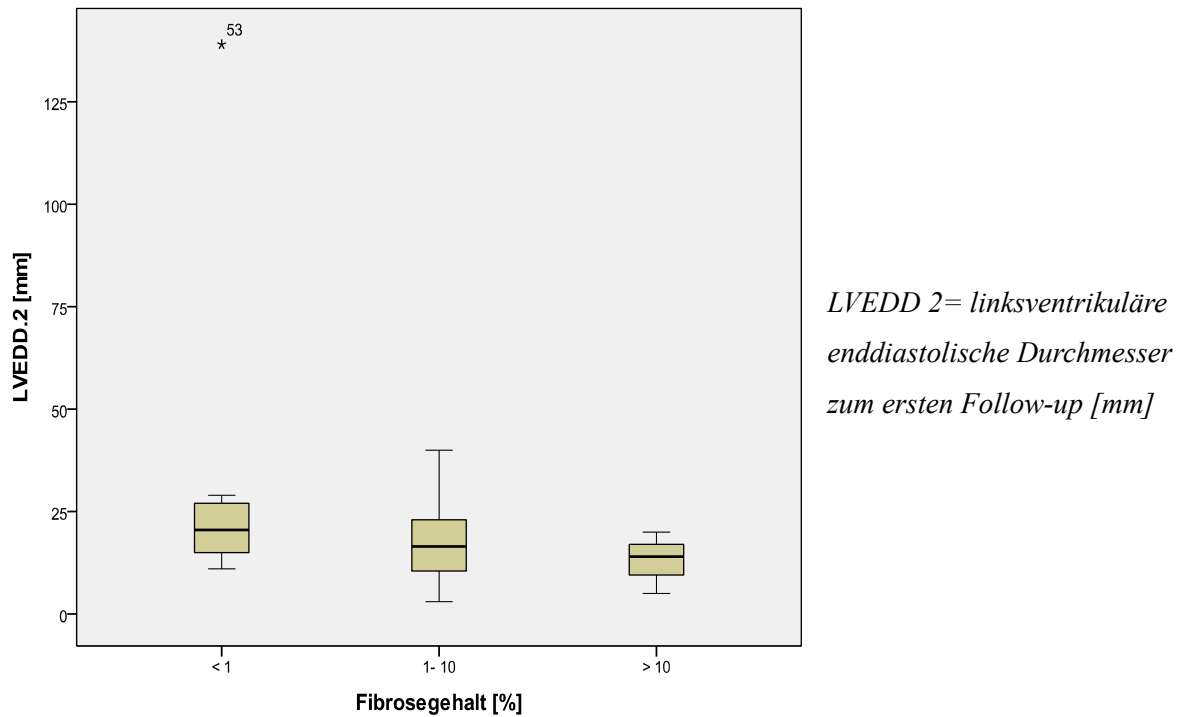
AI= Aortenklappeninsuffizienz; MI= Mitralklappeninsuffizienz; TI= Trikuspidalklappeninsuffizienz

Eine Zunahme der Fibrose zeigte in der Messung zum Diagnosezeitpunkt ($p=0,02$; $n=202$) und im ersten Follow-up ($p<0,05$; $n=43$) eine signifikante Vergrößerung des LVEDD mit Ausnahme der ersten Nachuntersuchung bei einem Fibrosegehalt (FG) von $>10\%$. Hierbei verkleinerte sich der LVEDD wieder (FG $<1\%$ LVEDD1-MW= $19,24\text{mm} \pm 12,15\text{mm}$ / LVEDD2-MW= $26,05\text{mm} \pm 27,33\text{mm}$; FG $1-10\%$ LVEDD1-MW= $21,80\text{mm} \pm 11,71\text{mm}$ / LVEDD2-MW= $17,85\text{mm} \pm 9,06\text{mm}$; FG $>10\%$ LVEDD1-MW= $23,47\text{mm} \pm 7,87\text{mm}$ / LVEDD2-MW= $13,00\text{mm} \pm 7,55\text{mm}$) (Abb. 8). In allen weiteren Nachsorgeuntersuchungen zeigt sich kein Einfluss bei allerdings geringer Daten-/Patientenzahl.

Abbildung 8: LVEDD in Abhängigkeit des Fibrosegehalts

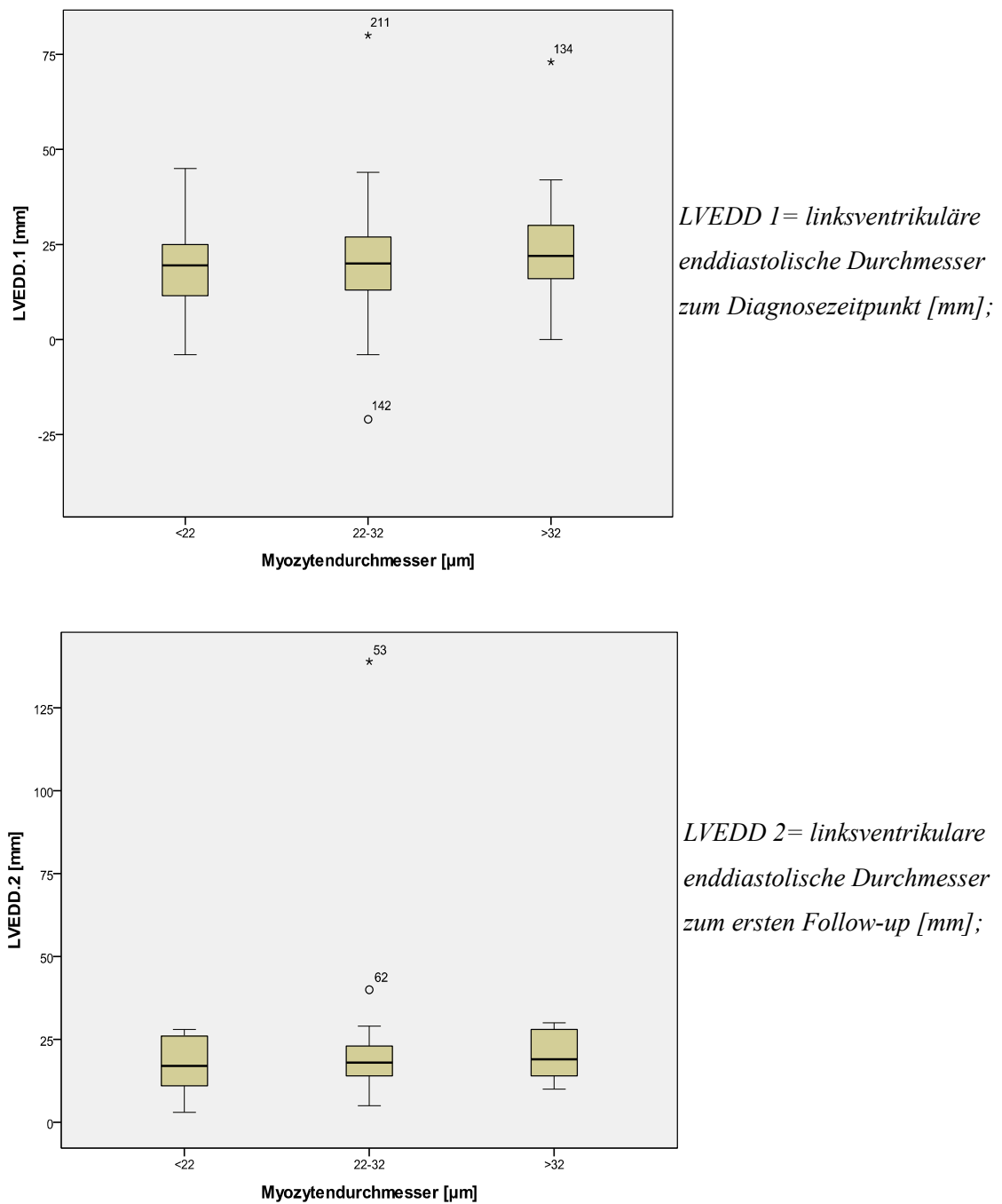


*LVEDD I= linksventrikuläre
enddiastolische Durchmesser
zum Zeitpunkt der Diagnose
[mm]*



Mit einem größeren Myozytendurchmesser (MD) zeigte sich zum Diagnosezeitpunkt und im ersten Follow-up keine signifikante Vergrößerung des linksventrikulären enddiastolischen Durchmessers ($n_1=234$, $n_2=48$, alle $p>0,05$) (MD<22 μ m LVEDD1-MW=19,29mm \pm 10,83mm / LVEDD2-MW=18,00mm \pm 7,86mm; MD22-32 μ m LVEDD1-MW=20,45mm \pm 11,81mm / LVEDD2-MW=22,76mm \pm 25,47mm; MD>32 μ m LVEDD1-MW=23,60mm \pm 12,75mm / LVEDD2-MW=20,22mm \pm 7,77mm) (Abb. 9). Die weiteren Follow-ups liefern zu wenig Daten.

Abbildung 9: LVEDD in Abhängigkeit des Myozytendurchmessers



Das Vorhandensein eines Perikardergusses zeigt keinen signifikanten Einfluss auf Fibrose oder Myozytendurchmesser ($p > 0,05$).

4.4 Histomorphometrie und Immunhistologie

Die histomorphometrische Untersuchung zeigte, dass bei den PVB19 positiv getesteten Patienten ein signifikant kleinerer Myozytendurchmesser und ein signifikant geringerer Fibrosegehalt als in der Gruppe der PVB19 negativ getesteten Patienten vorlag (Tab. 4). Im Bezug zu den kardiologischen Messparametern der invasiven und nicht-invasiven Diagnostik lässt sich folgendes festhalten: je weniger Fibrose vorhanden ist umso besser ist die echokardiografisch gemessene Ejektionsfraktion. Die Ausnahme stellt der Fibrosegehalt zwischen einem und zehn Prozent dar, bei welcher die EF höher war.

Laevokardiografisch zeigte sich kein Einfluss des Fibrosegehaltes oder des Myozytendurchmessers auf das Vorhandensein von Herzvitien wie Aorten-, Mitral- oder Trikuspidalklappeninsuffizienz. Des Weiteren sieht man keinen Unterschied im HZV oder CI. Mit zunehmenden FG und MD nimmt der Herzindex jedoch ab. Der FG zeigt einen Einfluss auf den diastolischen Blutdruckwert im Herzkatheter aber nicht auf den systolischen. Außerdem konnte eine Zunahme des pulmonal arteriellen septalen Drucks sowohl diastolisch als auch im Mittel und eine Zunahme des pulmonalen Wedge Drucks Mittelwertes beobachtet werden. Der FG hat einen Einfluss auf die diastolische Funktionsstörung. Sie ist im Follow-up schlechter. Bei der Beurteilung der Cluster of Differentiation (CD), welche anhand von immunphänotypischen Oberflächenmerkmalen Zellen in Gruppen einteilen, zeigte sich kein Unterschied zwischen der PVB19 positiven Gruppe und der negativen Gruppe (Tab. 4). Ebenso zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich der Anzahl an Makrophagen, T-Helfer Zellen und zytotoxischen T-Zellen pro Gesichtsfeld (Tab. 4).

Tabelle 4: Histomorphometrie und Immunhistologie der Patienten mit DCM

Parameter	PVB19 positiv (n=112)	PVB19 negativ (n=117)	p-Wert
<u>Histomorphometrie</u>			
Myozytendurchmesser [μm]	$26,0 \pm 6,4$ (n=110)	$27,8 \pm 5,7$ (n=109)	0,03
Fibrosegehalt [%]	$3,7 \pm 4,7$	$6,3 \pm 11,8$	0,01

	(n=106)	(n=101)	
<hr/>			
<u>Immunhistologie</u>			
CD 2	0,61 ± 1,02 (n=56)	0,59 ± 0,87 (n=56)	0,98
CD 4	1,03 ± 1,31 (n=56)	0,70 ± 1,03 (n=57)	0,17
CD 8	1,04 ± 1,17 (n=55)	0,95 ± 1,48 (n=57)	0,28
CD 14	1,32 ± 1,53 (n=56)	1,09 ± 1,19 (n=57)	0,47
CD 45 R0	2,62 ± 2,72 (n=56)	2,57 ± 3,99 (n=56)	0,34
Makrophagen	11,39 ± 9,97 (n=99)	14,12 ± 30,35 (n=107)	0,68
T-Helfer Zellen	1,02 ± 2,23 (n=99)	3,52 ± 28,97 (n=107)	0,62
zytotoxische T-Zellen	1,75 ± 3,07 (n=100)	4,34 ± 28,97 (n=107)	0,65
<hr/>			

4.5 Laborparameter

Eine Infektion mit dem PVB19 zeigte zum Zeitpunkt der Diagnosestellung keinen Einfluss auf die Laborwerte (Hb, Kreatinin, Harnstoff). Zudem ergaben sich auch für die Entzündungsparameter CRP und BSG keine Unterschiede im Vergleich von PVB19 positiven

zu PVB19 negativen Patienten.

4.6 Follow-up

4.6.1 Patientencharakteristika

Insgesamt konnten 166 von 349 Patienten (126 Männer [40 Frauen], mittleres Alter 54,99 Jahre) mit der klinischen Diagnose einer DCM in die Verlaufskontrolle mit einbezogen werden. Bei 183 Patienten (52,4 %) war keine Auswertung der Mortalität möglich, da entweder Anfangs- oder Enddaten nicht vorhanden waren.

4.6.2 Mortalität

Während des Beobachtungszeitraumes verstarben 33 von 349 (9,5 %) Patienten auf Grund einer kardialen Ursache (mittleres Alter $59,09 \pm 13,9$ Jahre). Von den 33 verstorbenen Patienten gehörten 9 der PVB19 positiven Gruppe und 19 der PVB19 negativen Gruppe an. Bei 17 Patienten wurde eine Herztransplantation durchgeführt.

Im Studienverlauf haben sich 35 von 120 Patienten mit der zum Diagnosezeitpunkt schlechtesten mittleren Auswurfleistung ($EF = 32,40\%$) verbessert (Tab. 5). 16 Patienten haben sich von der zweitbesten mittleren Ejektionsfraktion ($EF = 35,94\%$) zum Diagnosezeitpunkt im Verlauf verschlechtert. Konstant geblieben sind 45 Patienten, welche eine mittleren $EF = 34,38\%$ aufwiesen. Verstorben sind 24 der 120 Patienten, welche die beste mittleren Auswurfleistung von $EF = 39,17\%$ hatten.

Tabelle 5: Mortalität gemessen an der Ejektionsfraktion

Verlauf	MW- EF_{Beginn}
verbessert (n=35)	$32,40\% \pm 12,62\%$
verschlechtert (n=16)	$35,94\% \pm 14,50\%$
konstant (n=45)	$34,38\% \pm 12,32\%$
verstorben (n=24)	$39,17\% \pm 14,84\%$

Insgesamt zeigte sich im Mortalitätsverlauf das 51 (14,6%) Patienten (mittleres Alter $52,75 \pm 11,75$ Jahre) sich im Therapieverlauf, gemessen anhand ihres NYHA-Stadiums, verbessert

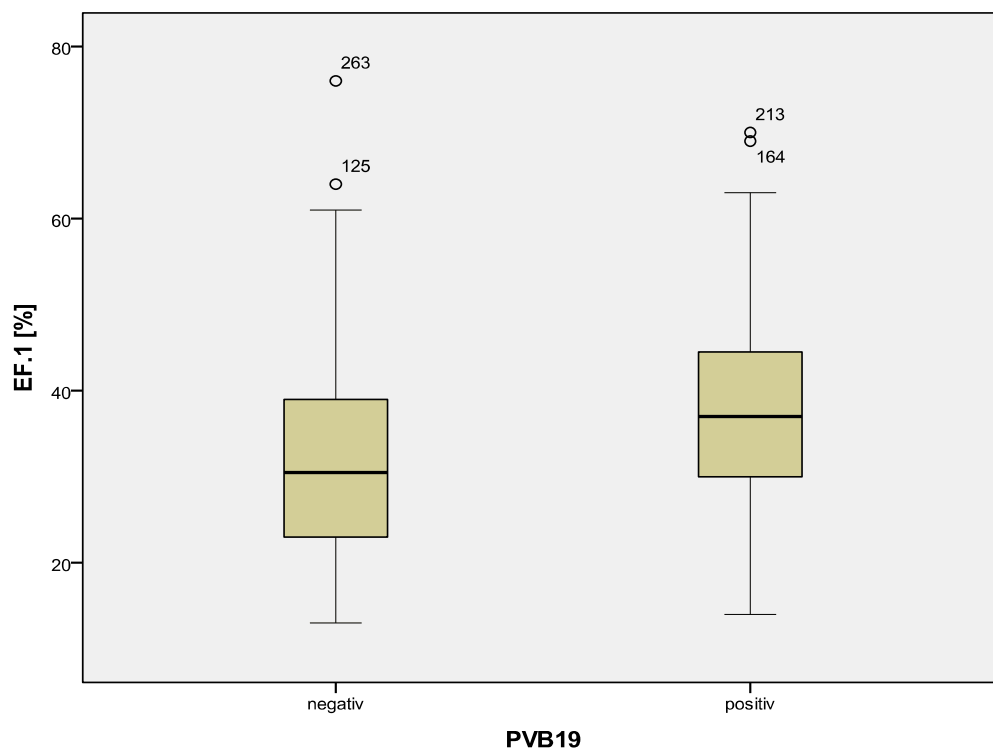
haben. 26 (7,4%) Patienten (mittleres Alter $54,27 \pm 12,83$ Jahre) haben sich verschlechtert. Unter Therapie konstant geblieben sind 56 (16,0%) Patienten (mittleres Alter $53,88 \pm 8,71$ Jahre). Bei 183 (52,4%) Patienten (mittleres Alter $51,69 \pm 13,49$ Jahre) war die Auswertung nicht möglich, da entweder Anfangs- oder Endwert des NYHA-Stadiums fehlten.

Tabelle 6: Mortalitätsverlauf und Ereignisse bei Patienten mit DCM

Parameter	PVB19 positiv (n=112)	PVB19 negativ (n=136)	p-Wert
NYHA_{Beginn}			
I	1 (0,3)	3 (0,9%)	0,97
II	56 (16%)	70 (20,1%)	
III	25 (7,2%)	30 (8,6%)	
IV	3 (0,9%)	4 (1,1%)	
keine Angaben	27 (7,7%)	29 (8,3%)	
NYHA_{FollowUp}			
I	16 (4,6%)	21 (6,0%)	0,02
II	20 (5,7%)	28 (8,0%)	
III	10 (2,9%)	10 (2,9%)	
IV	0 (0,0%)	3 (0,9%)	
keine Angaben	57 (16,3%)	55 (15,8%)	
Tod	9 (2,6%)	19 (5,4%)	0,16
ICD-Implantation	21 (6,0%)	26 (7,4%)	0,83
Reanimationen	8 (2,3%)	6 (1,7%)	0,24
Herztransplantation	3 (0,9%)	5 (1,4%)	0,24

Die Gruppe der PVB19 positiv getesteten zeigten zum Zeitpunkt der Diagnose eine signifikant bessere Ejektionsfraktion (mittlere EF= 38,06% \pm 11,94%) im Vergleich zu den negativ getesteten (mittlere EF= 32,44% \pm 12,65%) (Abb. 10). Im Follow-up erwies sich eine PVB19 Infektion weder als vor- noch nachteilig (gesamt n=173) (neg. EF 39,19% \pm 12,80%/pos. EF 42,22% \pm 14,25%).

Abbildung 10: EF zum Zeitpunkt der Diagnose bei PVB 19 positiven und negativen Patienten (n=173)

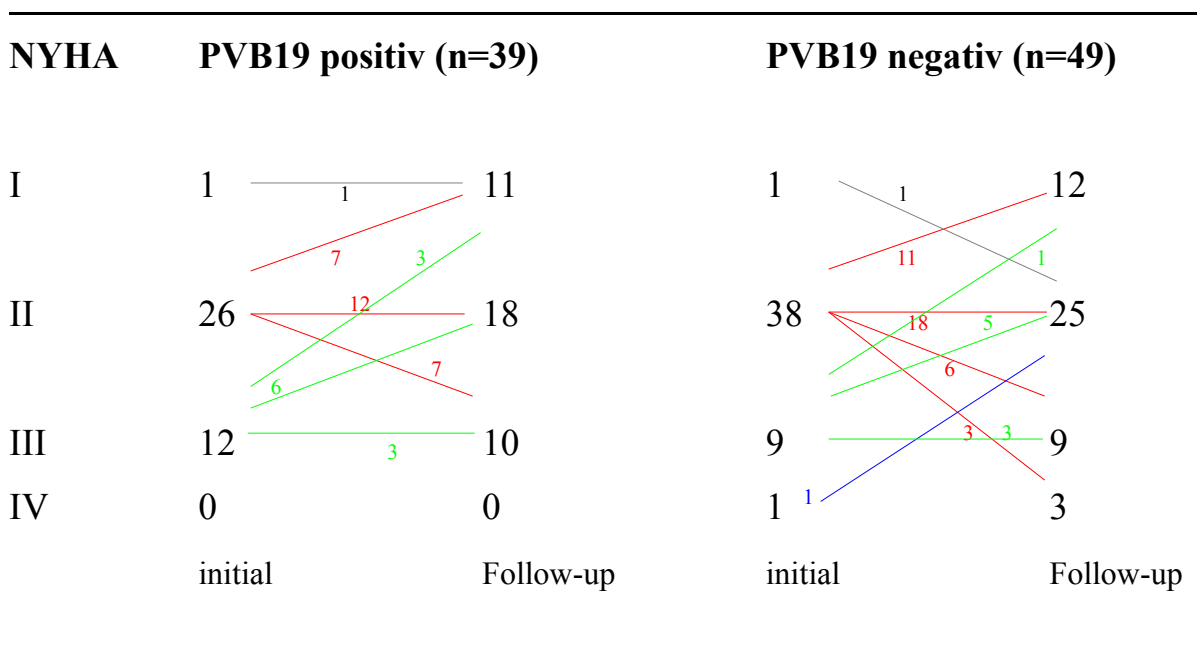


4.6.3 NYHA-Klassifikation

Bei den 88 von 120 Patienten, die an der Nachuntersuchung teilnahmen, zeigte sich bezüglich der subjektiven körperlichen Belastbarkeit sowohl in der PVB19 positiven (n=39 darunter n=16 verbessert) als auch in der PVB19 negativen (n=49, darunter n=18 verbessert) Gruppe keine Verbesserung. In beiden Gruppen war das NYHA-Stadium II am häufigsten vertreten. In der Gruppe der PVB19 positiv (n=39) getesteten haben sich drei Patienten von NYHA-Stadium III auf NYHA-Stadium I und sieben von NYHA-Stadium II auf I verbessert (Abb. 11). Weiterhin verbessert haben sich sechs Patienten vom NYHA-Stadium III auf II. Zwölf der Patienten mit NYHA-Stadium II, ein Patient mit NYHA-Stadium I und drei Patienten mit

NYHA-Stadium III sind unter Therapie konstant geblieben. Verschlechtert haben sich sieben Patienten aus dem NYHA-Stadium II ins NYHA-Stadium III. In der Gruppe der PVB19 negativ getesteten (n=49) hat sich ein Patient von NYHA-Stadium IV ins NYHA-Stadium II verbessert (Abb. 11). Außerdem haben sich elf der Patienten vom NYHA-Stadium II ins NYHA-Stadium I, fünf haben sich von NYHA III auf II und ein Patient von NYHA-Stadium ins NYHA-Stadium I verbessert. 18 der Patienten sind unter Therapie konstant im NYHA II und drei Patienten im NYHA-Stadium III geblieben. Verschlechtert haben sich sechs Patienten von NYHA-Stadium II auf III, ein Patient von NYHA-Stadium I auf II und drei von NYHA II auf NYHA IV (Abb. 11).

Abbildung 11: NYHA-Stadien zum Diagnosezeitpunkt und im Follow-up bei PVB19 positiven und negativen Patienten



4.7 Klinische Daten

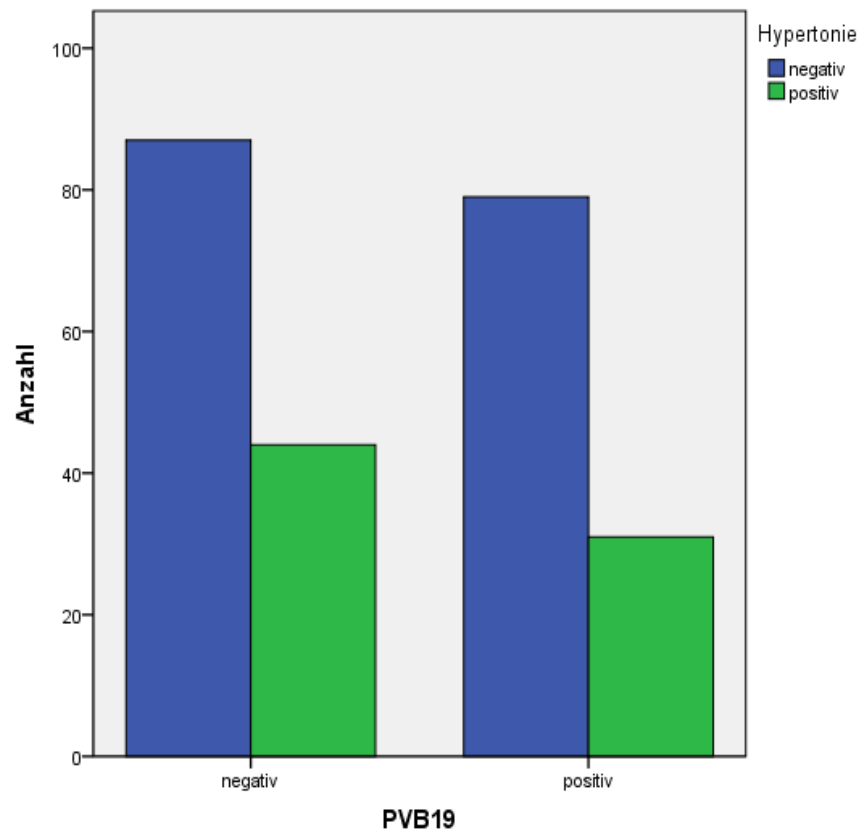
4.7.1 Arterielle Hypertonie

113 von 337 Patienten waren an arterieller Hypertonie erkrankt. 224 von 337 wiesen keine arterielle Hypertonie auf.

Es konnte kein Zusammenhang zwischen PVB19 und arteriellem Hypertonus gezeigt werden (Abb. 12). 79 von 110 PVB19 positiv und 87 von 131 PVB19 negativ getesteten zeigten

keine arterielle Hypertonie. Bei 31 von 110 positiven und 44 von 131 negativen waren an einer arterielle Hypertonie erkrankt.

Abbildung 12: Arterielle Hypertonie bei PVB19 positiven und negativen Patienten



Es zeigte sich ein Zusammenhang zwischen Myokardfibrose und arteriellem Hypertonus. Je höher der FG war umso eher bestand keine arterielle Hypertonie (Tab. 7).

Tabelle 7: Arterielle Hypertonie in Abhängigkeit des Fibrosegehalts (n=291)

Hypertonie	FG <1%	FG 1-10%	FG >10%	p-Wert
ja	13	67	15	0,01
nein	60	111	25	

Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen MD und arterieller Hypertonie (Tab. 8).

Tabelle 8: Arterielle Hypertonie in Abhängigkeit des Myozytendurchmessers (n=309)

Hypertonie	MD <22µm	MD 22-32µm	MD >32µm	p-Wert
ja	24	64	14	0,92
nein	52	125	30	

4.7.2 Diabetes mellitus

Insgesamt waren von 347 Patienten zwei an einem Typ 1 Diabetes mellitus und 43 an einem Typ 2 erkrankt. 302 Patienten hatten keinen Diabetes mellitus. Es zeigte sich kein Unterschied zwischen PVB19 positiv (n=112) getesteten zur Gruppe der PVB19 negativen (n=136) im Bezug auf die Diagnose eines Diabetes mellitus. 116 von 136 PVB19 negativen und 103 von 112 PVB19 positiven Patienten zeigten keinen Diabetes mellitus. Ein Patient von 136 PVB19 negativen und keiner der 112 PVB19 positiven litt an einem Diabetes Typ 1. 19 der 136 PVB19 negativen und 9 der 112 PVB19 positiven hatten einen Diabetes Typ 2.

4.7.3 Nikotinkonsum

Von 347 Patienten waren 102 Raucher und 90 ehemalige Raucher. 155 Patienten hatten noch nie geraucht. Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen PVB19 und Nikotinkonsum. Allerdings waren in der Gruppe der PVB19 positiven in der Summe mehr Ex-/Raucher im Vergleich zu PVB19 negativ getesteten (n=65:n=59).

4.7.4 Alkoholabusus

Von 347 Patienten war bei 41 ein anamnestischer Alkoholabusus vorhanden. Es zeigte sich zum Zeitpunkt der Diagnose der DCM keinen Unterschied zwischen PVB19 positiv getesteten zu negativen im Bezug auf Alkoholabusus oder -abstinenz. Allerdings zeigen PVB19 negativen in der Summe einen höheren Alkoholabusus als bei PVB19 positiv getesteten (15:11). Anamnestischer Alkoholabusus (n=31) im Vergleich zu Alkoholabstinenz (n=204) zeigte keinen Einfluss auf die EF. Patienten mit Alkoholabusus hatten aber

tendenziell eine schlechtere Ejektionsfraktion (EF= 32,52%) als Patienten ohne Alkoholabusus (EF=35,52%) (Tab. 9).

Tabelle 9: Abhängigkeit der EF vom Alkoholkonsum (n=235)

Alkoholabusus	EF	p-Wert
ja (n=31)	32,52% \pm 13,04%	0,20
nein (n=204)	35,90% \pm 13,93%	

Mittelwert \pm Standardabweichung

Von 337 Patienten hatten 16 mit Alkoholabusus eine Hypertonie und 24 Patienten keine. 97 der Patienten ohne Alkoholabusus litten an einem Hypertonus, wohingegen 200 keinen Nachweis einer Hypertonie aufwiesen. Anamnestischer Alkoholabusus beeinflusste somit nicht das Vorhandensein eines Hypertonus (Tab. 10).

Tabelle 10: Abhängigkeit der arteriellen Hypertonie vom Alkoholkonsum (n=337)

Alkoholabusus	Hypertonus	kein Hypertonus	p-Wert
ja	16	24	0,36
keinen	97	200	

Histomorphologisch betrachtet zeigte ein Alkoholmissbrauch (n=38) keinen Einfluss auf den MD, wobei die meisten der Patienten sowohl bei einem positiven Alkoholmissbrauch (n=29) als auch bei keinem Abusus (n=165) einen MD von 22-32 μ m besaßen (Tab. 11).

Tabelle 11: Abhängigkeit des Myozytendurchmessers vom Alkoholkonsum (n=319)

Alkoholabusus	MD <22µm	MD 22-32µm	MD >32µm	p-Wert
ja	5	29	4	0,10
keinen	75	165	41	

Die Myokardfibrose zeigte keinen Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Alkoholabusus (Tab. 12).

Tabelle 12: Abhängigkeit des Fibrosegehalts vom Alkoholkonsum (n=300)

Alkoholabusus	FG <1%	FG 1-10%	FG >10%	p-Wert
ja	9 (3,0%)	26 (8,7%)	1 (0,3%)	0,11
keinen	66 (22,0%)	158 (52,7%)	40 (13,3%)	

4.7.5 Rhythmusstörungen

Von 349 Patienten leiden 145 an Rhythmusstörungen. 57 Patienten hatten ein Vorhofflimmern, 14 Patienten hatten einen AV-Block I°, 23 Patienten hatten einen indirekten Rechtsschenkelblock und 51 Patienten hatten einen kompletten Linksschenkelblock. Insgesamt wiesen 204 Patienten keine Veränderungen des Rhythmusbildes auf.

Nachfolgende Tabelle (Tab. 13) führt zusammenfassend die klinischen Basisdaten der Patienten mit DCM, unterteilt in die PVB19 positive und PVB19 negative Gruppe auf.

Tabelle 13: Klinische Basisdaten der Patienten mit DCM (n=229)

Parameter	PVB19 positive (n=112)	PVB19 negative (n=117)	p-Wert
Alter [Jahre, MW \pm SD]	51,30 \pm 14,05	54,87 \pm 11,67	0,04
Männer	79 (34,5%)	90 (39,3%)	0,27
Frauen	33 (14,4%)	27 (11,8%)	
Symptomdauer [Monate, MW \pm SD]	3,3 \pm 0,70	4,2 \pm 1,00	0,39
BMI [kg/m ² , MW \pm SD]	27,71 \pm 5,86 (n=99)	27,76 \pm 4,78 (n=125)	0,94
<u>NYHA-Klassifikation</u>			
keine	27 (11,8%)	22 (9,6%)	0,73
I	1 (0,4%)	2 (0,9%)	
II	56 (24,5%)	67 (29,3%)	
III	25 (10,9%)	22 (9,6%)	
IV	3 (1,3%)	4 (1,7%)	

arterielle Hypertonie

ja	31 (9,2%)	44 (13,1%)	0,37
nein	79 (23,4%)	87 (25,8%)	

Diabetes mellitus

kein	103 (41,5%)	116 (46,8%)	0,22
Typ 1	0 (0%)	1 (0,4%)	
Typ 2	9 (3,6%)	19 (7,7%)	

Nikotinkonsum

kein	47 (19,0%)	66 (26,6%)	0,54
ja	33 (13,3%)	38 (15,3%)	
Ex	32 (12,9%)	32 (12,9%)	

Alkoholabusus

keinen	101 (44,1%)	102 (44,5%)	0,47
ja	11 (4,8%)	15 (6,6%)	

5. Diskussion

Kardiale Virusinfektionen besitzen keine typische Klinik. Die Symptome der Patienten mit Myokarditis sind hoch variabel und erstrecken sich von schwerer kardialer Dysfunktion und Versagen über unerklärliche Arrhythmien bis hin zu atypischen thorakalen Beschwerden. Die Patienten können ebenso asymptomatisch sein. (Tschöpe et al., 2005, D'Ambrosio et al., 2001) Das in dieser Studie häufigste mittels PCR aus den EMBs identifizierte infektiöse Pathogen bei Patienten mit DCM ist PVB19. Dieses Ergebnis entspricht der Beobachtung von Escher et al. (2008) bei Patienten mit akuter Myokarditis und DCM. PVB19 DNA wurde bereits in fetalen Myokardzellen, bei Patienten mit Myokarditis und bei Patienten mit Herzallotransplantatabstoßung nach Herztransplantation gefunden (Tschöpe et al., 2005; Bültmann et al., 2003; Schowengerdt et al., 1997; Heegaard et al., 1998). Obwohl Enteroviren ebenfalls Endothelzellen infizieren können (Huber et al., 1990), konnten diese hier seltener bei Patienten mit DCM nachgewiesen werden. In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass die Präsenz von einem viralen Genom im Myokard bei Patienten mit DCM initial mit einer höheren Auswurfleistung einherging, jedoch im Verlauf keinen Unterschied auf die Erkrankung zeigte.

5.1 Parvovirus B19-Nachweis

In der vorliegenden Untersuchung von 349 Patienten wurde bei 249 eine EMB durchgeführt. Hierbei konnten bei 53% der Patienten ein Virus Nachweis erbracht werden. In der Arbeit von Kuethe et al. (2007) konnte bei 70% der Patienten mit DCM ein virales Genom nachgewiesen werden, von denen etwa 50% PVB19 positiv waren. Bei Lotze et al. (2004) waren 42% und bei Kühl et al. (2005) über 50% der Patienten PVB19 positiv. Diese Diskrepanz dürfte sowohl durch die unterschiedlichen Selektionskriterien der Patienten als auch die Größe der Studiengruppen und die unterschiedlichen Detektionskriterien begründet sein (Lotze et al., 2004).

Der Virusnachweis erfolgte mittels Virus-spezifischer-PCR aus frischen, sofort in Stickstoff bei -80°C tiefgefrorenen EMB und anschließendem Southern-Blot. Dieses Verfahren ist mittlerweile weltweit eine etablierte Methode zum schnellen sensitiven Nachweis eines viralen Genoms (Klingel et al., 2002).

Weitere Methoden zum Virusnachweis wären eine PCR aus in Formalin gebetteten EMB-Proben und eine in situ-Hybridisierung (Klingel et al., 2002). Eine Schwäche der PCR-

Methode ist eine fehlende Differenzierung zwischen infizierten Zelltypen. Erythrozyten-P Antigen als Virusrezeptor ermöglicht eine Infektion von Gewebszellen mit PVB19. Da myokardiale Zellen dieses Antigen ebenfalls besitzen, welches mit Hilfe der in situ-Hybridisierung identifiziert werden konnte (Klingel et al., 2002) und PVB19 nachgewiesenerweise Infektionen der intrakardialen endothelialen Zellen bei Myokarditis verursacht, ist eine direkte Zerstörung des Herzens möglich (Lotze et al., 2004).

Die Anzahl und der Ort der entnommenen EMB-Proben stellt ein weiteres Problem beim Virusnachweis dar. Sind es zu wenige, kann die Diagnostik einer viral bedingten Herzerkrankung eventuell erschwert sein. Bei Why et al. (1994) waren es > 3 Proben, Figulla et al. (1995) entnahmen > 5, Dennert et al. (2010) und Kuethe et al. (2007) 6, und bei Kühl et al. (2005) waren es sogar 8. In dieser Arbeit waren es 6 bis 8. Außerdem konnte in der Studie von Yilmaz et al. (2010) gezeigt werden, dass biventrikuläre Probeentnahmen ein besseres diagnostisches Ergebnis erbringen als nur einseitig links- oder rechtsventrikuläre.

5.2 Klinische Basisdaten

Kuethe et al. (2007) stellte in seiner Virus positiven Gruppe einen signifikanten Altersunterschied fest im Vergleich zur negativen, aber keinen Geschlechterunterschied, trotz einer vorherrschenden Prädominanz von Männern in beiden Gruppen. Das Zeitintervall zwischen Symptombeginn und Endomyokardbiopsie war bei dem Virus positiven signifikant kürzer. Es konnte weder ein Unterschied im Schweregrad der Herzinsuffizienz festgestellt werden, noch in den linksventrikulären Funktion und Durchmesser. In dieser Arbeit sind die PVB19 positive Gruppe signifikant jünger als die PVB19 negative Gruppe. Männer sind dreimal häufiger betroffen als Frauen

Des Weiteren konnte hier kein direkter Unterschied bei den PVB19 positiven und negativen Gruppen im Bezug auf die mittlere Symptombdauer vor Diagnose, den Body mass index (BMI), einer arteriellen Hypertonie, einen Diabetes mellitus von Typ 1 oder 2, Nikotinkonsum sowie Alkoholabusus festgestellt werden.

5.3 Mortalität

Während des Beobachtungszeitraumes verstarben 9,5 % der Patienten auf Grund einer kardialen Ursache. Von den 33 verstorbenen Patienten gehörten 9 der Parvovirus B19 positiven Gruppe und 19 der Parvovirus B19 negativen Gruppe an.

Zusätzlich zu den schon 1994 von Why et al. berichteten Prädiktoren für ein verkürztes

Überleben konnten in der Studie von Caforio et al. (2007) weitere Einflussfaktoren identifiziert werden. Diese umfassen ein junges Alter, lange Symptombdauer, Riesenzellmyokarditis, NYHA-Stadien II-IV, positive PCR, Präsentation einer linksventrikulären Dysfunktion, klinische Zeichen/Symptome einer Herzinsuffizienz und echokardiografische und laevokardiografische Indices der Funktionsstörungen des Herzens. Ähnliche Befunde werden von Kindermann et al. (2008) erhoben, wobei eine biventrikuläre Funktionsstörung zum Diagnosezeitpunkt den Hauptgrund für Tod bzw. Transplantation darstellt. Das Vorhandensein eines viralen Genoms war in der Studie von Caforio et al. (2007) prognostisch ungünstig. Lotze et al. (2004) beschrieben einen prognostisch günstigeren Verlauf bei PVB19 induzierter DCM und keinen Unterschied im Überleben zu anderen Virus-positiven und negativen Gruppen.

5.4 Histomorphometrie und Immunhistologie

Es zeigte sich ein Unterschied in der Histomorphometrie der Myozyten im Vergleich von PVB19 positiver zu negativer Patientengruppe. Die PVB19 positive Gruppe besitzt einen kleineren Myozytendurchmesser und eine geringer ausgeprägte Fibrose zum Zeitpunkt der Diagnose. Hieraus resultiert eine bessere Ejektionsfraktion. In einer Übersicht von Kai et al. (2005) werden die Myozytenhypertrophie und die Zunahme an Fibrose als ein wichtiger pathomechanischer Anpassungsprozess an die Druckbelastung des Herzens und der daraus resultierenden zu verhindernden Ventrikeldeformation angesehen. Bei der Fibrose handelt es sich um eine sogenannte „reaktive Fibrose“, die sich bei Verlust von Myozyten bildet (Weber et al., 1993).

In der Studie von Lotze et al. (2004) konnte kein signifikanter histomorphometrischer Unterschied des MDs und des FGs zwischen den beiden Gruppen PVB19 positiv und negativ nachgewiesen werden. Außerdem gab es keinen Unterschied in der Anzahl der T-Lymphozyten, Makrophagen und aktivierten T-Zellen im Gruppenvergleich, ebenso wie bei MHC I und II.

Kuethé et al. (2007) konnte keinen Unterschied in der Anzahl der Makrophagen und der Gesamtzahl der infiltrierenden T-Zellen, mit Ausnahme der CD 8 positiven T-Zellen feststellen.

5.5 Nicht-invasive Diagnostik

Es zeigte sich, dass die PVB19 positive Gruppe zum Zeitpunkt der Diagnose eine signifikant

bessere Ejektionsfraktion besaß als die Virus negative Gruppe. Im Follow-up verbesserten sich beide Gruppen, und es kam nahezu zu einer Angleichung der Werte.

Als weitere echokardiografische Parameter wurde der linksventrikuläre endsystolische und enddiastolische Durchmesser untersucht. Hierbei zeigte sich der LVESD zum Zeitpunkt der Diagnose bei den PVB19 positiven signifikant kleiner, hinsichtlich der LVEDD konnte kein Unterschied zwischen beiden Gruppen festgestellt werden.

In der Studie von Kuethe et al. (2007) konnte kein Unterschied zwischen beiden Gruppen festgestellt werden. In der Untersuchung von Lotze et al. (2004) gab es keinen Unterschied zwischen der LVEF und dem LVEDD in der Virus positiven im Vergleich zur negativen Gruppe. Es konnte jedoch ein höherer Anstieg der EF bei der Virus positiven Gruppe im Vergleich zur negativen festgestellt werden.

Eurlings et al. (2011) erwähnte eine Prädominanz von PVB19-Genomen bei Patienten mit ungeklärter diastolischen Dysfunktion. Dies könnte dadurch bedingt sein, dass PVB19 selektiv Endothelzellen über das Blutgruppen P Antigen Rezeptorprotein infiziert ohne Kardiomyozyten zu beeinflussen und somit eine endotheliale Dysfunktion entsteht (Eurlings et al. 2011; Tschöpe et al. 2005; Klingel et al. 2002).

5.6 Invasive Diagnostik

In der Koronarangiografie sahen wir zum Zeitpunkt der Diagnose im Gegensatz zur Echokardiografie einen kleineren LVEDD bei den PVB19 positiven Patienten. Im Follow-up zeigten PVB19 negative Patienten einen kleineren Durchmesser. In Lotze et al. (2004) gab es dagegen keine Unterschiede zwischen Virus positiven und negativen Patienten hinsichtlich laevokardiografischer Parameter wie linksventrikulärer Ejektionsfraktion, mittlerer PCWP und CI.

Escher et al. (2008) berichtete, dass DCM Patienten bei persistierender viraler DNA im Gewebe eine schlechtere Diagnose hatten und sich ihre EF verschlechterte, die pathogene Bedeutung dieses Virus bestärkend. In dieser Arbeit zeigte sich eine initial bessere EF, welche sich im Verlauf bei beiden Gruppen unter Therapie verbesserte. Bei Kuethe et al. (2007) verbesserten knapp 80% der Virus positiven Patienten, einschließlich der PVB19 positiven, ihre linksventrikuläre Funktion im Vergleich 71% der Virus negativen Patienten.

Schlussfolgerung

Wir konnten zeigen, dass bei über der Hälfte der Patienten mit DCM ein Virus nachgewiesen werden konnte, darunter am häufigsten das Parvovirus B19 mit über 75%. Inwieweit dieses Virus die DCM verursacht oder beeinflusst bleibt unklar. Es zeigte sich jedoch, dass PVB19 positive eine signifikant bessere Ejektionsfraktion zum Zeitpunkt der Diagnosestellung haben als negative, was zum einen auf ein jüngeres Durchschnittsalter und zum anderen auf einen geringeren Fibrosegehalt und kleineren Myozytendurchmesser zurückzuführen sein könnte. Mit Zunahme des Fibrosegehalts und der daraus resultierenden Steifigkeit vergrößert sich der Myozytendurchmesser, und es kommt zu einer Reduktion des Pumpvermögens. Ebenso haben PVB19 positive einen kleineren linksventrikulären enddiastolischen Durchmesser, welcher bei Patienten mit einer DCM in der Regel aufgrund einer Zunahme des Fibrosegehalts vergrößert ist, und einen kleineren LVESD. Es konnte kein signifikanter Unterschied im Schweregrad der Herzinsuffizienz festgestellt werden. Diabetes mellitus, Nikotinkonsum oder Alkoholabusus waren in beiden Gruppen gleich häufig. Eine Entzündungsreaktion, die Anzahl der T-Lymphozyten und Makrophagen unterschieden sich ebenfalls nicht. Ähnlich wie in vorausgegangenen Studien hatten Patienten mit einem PVB19 keine ungünstigere Prognose als solche ohne Virusnachweis. Unter einer adäquaten Herzinsuffizienz-Therapie glichen sich die Gruppen an, und die EF verbesserte sich im Verlauf.

Literaturverzeichnis

1. Aretz HT Myocarditis: the Dallas criteria; *Hum Pathol* 1987; **18**(6): 619-24
2. AWMF Leitlinien zur Diagnostik und Therapie in der Pädiatrischen Kardiologie 2007
3. AWMF DEGAM Leitlinie Herzinsuffizienz 2006
4. Bühling KJ, Lepenies J, Witt K Intensivkurs Allgemeine und spezielle Pathologie 4. Auflage 2008 Urban & Fischer München
5. Bültmann BD, Klingel K, Soltar K, Bock CT, Baba HA, Sauter M, Kandolf R Fatal Parvovirus B19–Associated Myocarditis Clinically Mimicking Ischemic Heart Disease: An Endothelial Cell–Mediated Disease *Human Pathology* 2003; **34**(1): 92-95
6. Caforio ALP, Calabrese F, Angelini A, Tona F, Vinci A, Bottaro S, Ramondo A, Carturan E, Illiceto S, Thiene G, Daliento L A prospective study of biopsy-proven myocarditis: prognostic relevance of clinical and aetiopathogenetic features at diagnosis; *European Heart Journal* 2007; **28**, 1326–1333
7. Chow LH, Ye Y, Linder J, McManus BM Phenotypic analysis of infiltrating cells in human myocarditis. An immunohistochemical study in paraffin-embedded tissue; *Arch Pathol Lab Med* 1989;**113**:1357-62
8. Colucci WS, Gottlieb SS, Yeon SB Evaluation of the patients with heart failure or cardiomyopathy *UpToDate* 2009
9. Cooper LT, McKenna W, Yeon SB Definition and classification of the cardiomyopathies *UpToDate* 2012
10. D'Ambrosio A, Patti G, Manzoli A, Sinagra G, Di Lenarda A, Silvestri F, Di Sciascio G The fate of acute myocarditis between spontaneous improvement and evolution to dilated cardiomyopathy: a review *Heart* 2001;**85**:499–504

11. Dennert R, Crijns HJ, Heymans S Acute viral myocarditis; *European Heart Journal* 2008;**29**:2073-2082
12. Dennert R, Velthuis S, Schalla S, Eurlings L, van Suylen RJ, van Paassen P et al. Intravenous immunoglobulin therapy for patients with idiopathic cardiomyopathy and endomyocardial biopsy- proven high PVB19 viral load; *Antiviral Therapy* 2010;**15**(2):193-201
13. Escher F, Modrow S, Sabi T, Kuhl U, Lassner D, Schultheiss HP, Noutsias M. Parvovirus B19 profiles in patients presenting with acute myocarditis and chronic dilated cardiomyopathy. *Med. Sci. Monit.* 2008; **14**:CR58
14. Eurlings C, Heymans S Diastolic heart failure after acute myocarditis, a new discovery in inflammatory cardiomyopathies? *Heart* 2011;**97**:685-686.
15. Figulla HR, Rahlf G, Nieger M, Luig H, Kreuzer H Spontaneous hemodynamic improvement or stabilization and associated biopsy findings in patients with congestive cardiomyopathy. *Circulation* 1985; **71**:1095-104.
16. Figulla HR, Stille-Siegener M, Mall G, Heim A and Kreuzer H Myocardial enterovirus infection with left ventricular dysfunction: A benign disease compared with Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1995; **25**:1170-5
17. Heegaard ED, Eiskjaer H, Baandrup U, Hornsleth A Parvovirus B19 infection associated with myocarditis following adult cardiac transplantation *Scand J Infect Dis.* 1998;**30**:607-610
18. Hopf H., Kunkel B. et al. Kardiomyopathie. Frankfurt, Hoechst 1990
19. Hoppe UC, Böhm M, Dietz R, Hanrath P, Kroemer HK, Osterspey A, Schmaltz AA, Erdmann E Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz; *Z.Kardiol* 2005;**94**:488-509
20. Hoppe UC, Böhm M, Drexler H, Hasenfuß G, Lemke B, Osterspey A, Pauschinger M

Pocket-Leitlinien: Therapie der chronischen und akuten Herzinsuffizienz Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. Update 2009

21. Huber SA, Haisch C, Lodge PA Functional diversity in vascular endothelial cells: role in coxsackievirus tropism. *J. Virol.* 1990, **64**(9):4516
22. Kai H, Kuwahara F, Tokuda K, Imaizumi T Diastolic Dysfunction in Hypertensive Hearts: Roles of Perivascular Inflammation and Reactive Myocardial Fibrosis *Hypertens Res* 2005; **28**: 483–490
23. Kania G, Blyszczuk P, Eriksson U Mechanisms of Cardiac Fibrosis in Inflammatory Heart Disease *UpToDate 2010*, Trends in Cardiovascular Medicine 2009; Volume 19, Issue **8**:247-252
24. Kayser FH, Böttger EC, Zinkernagel RM, Haller O, Eckert J, Deplazes P Taschenlehrbuch Medizinische Mikrobiologie Thieme 11.Auflage, 2005
25. Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R, Klingel K, Bültmann B, Müller T, Lindinger A, Böhm M Predictors of Outcome in Patients With Suspected Myocarditis *Circulation.* 2008;**118**:639-648
26. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, Ukena C, Lenski M, Yilmaz A, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U, Cooper LT, Böhm M Update on Myocarditis *J Am Coll Cardiol* 2012;**59**:779–92
27. Klingel K, Selinka HC, Sauter M, Bock CT, Szalay G, Kandolf R Molecular mechanisms in enterovirus and parvovirus B19 associated myocarditis and inflammatory cardiomyopathy. *Eur Heart J Supplements* 2002; **4** (Suppl I): I8–I12)
28. Kühl U, Pauschinger M, Bock T et al.: Parvovirus B19 infection mimicking acute myocardial infarction. *Circulation*, 2003; **108**:945-50
29. Kühl U, Pauschinger M, Noutsias M, Seeberg B, Bock T, Lassner D, Poller W,

- Kandolf R, Schultheiss HP High Prevalence of Viral Genomes and Multiple Viral Infections in the Myocardium of Adults With “Idiopathic” Left Ventricular Dysfunction *Circulation*. 2005;**111**:887-893
30. Kuethe F, Sigusch HH, Hilbig K, Kamvissi V, Glück B, Egerer R, Mall G, Bornstein S, Figulla HR Inflammatory Dilated Cardiomyopathy: A Diagnosis of Questionable Relevance?
 31. Kuethe F, Sigusch HH, Hilbig K, Tresselt C, Glück B, Egerer R, Figulla HR Detection of viral genome in the myocardium: Lack of prognostic and functional relevance in patients with acute dilated cardiomyopathy *Am Heart J* 2007;**153**:85028
 32. Lotze U, Busch HJ, Aschoff A, Glück B, Sigusch H, Jirikowski G, Stelzner A and Figulla HR Damaged myocytes as detected by colocalization of DNA fragmentation and tissue transglutaminase and their prognostic significance in enterovirus-associated dilated cardiomyopathy. *Eur J of Clin Invest* 2001; 31:744-755.
 33. Lotze U, Egerer R, Tresselt C, Glück B, Dannberg G, Stelzner A, Figulla HR, Frequent detection of parvovirus B19 genome in the myocardium of adult patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Med Microbiol Immunol* 2004; **193**: 75–82
 34. Maisch B, Portig I, Ristic A, Hufnagel G, Pankuweit S Definition of inflammatory Cardiomyopathy (Myokarditis): On the way to consensus. A status Report. *Herz* 2000; **25**:200-9
 35. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, Moss AJ, Seidman CE, Young JB Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement From the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention *Circulation*. 2006;**113**:1807-1816
 36. Osterziel K. J. und Dietz R. Current status of therapy of chronic heart failure.

37. Pankuweit S, Hufnagel G, Eckhardt H, Herrmann H, Uttecht S, Maisch B
Kardiotrope DNA- Viren und Bakterien in der Pathogenese der Dilatativen
Kardiomyopathie mit und ohne Entzündung *Medizinische Klinik* 1998; **93**:223-8
38. Pankuweit S, Maisch B Das Herz bei viralen Infektionen *Internist* 2010; **51**:836–
843
39. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, et al.
Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation
of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies.
Circulation. 1996;**93**:841-842
40. Roskamm H, Neumann FJ, Kalusche D, Bestehorn HP Herzkrankheiten
Pathophysiologie/ Diagnostik/ Therapie Springer 5.Auflage (2004)
41. Schowengerdt KO, Ni J, Denfield SW, Gajarski RJ, Bowles NE, Rosenthal G,
Kearny DL, Price JK, Rogers BB, Schauer GM, Chinnok RE, Towbin JA
Association of parvovirus B19 genome in children with myocarditis and cardiac
allograft rejection: diagnosis using the polymerase chain reaction *Circulation*.
1997;**96**:3549-3554
42. Swedberg K et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart
failure: executive summary (update 2005) The Task Force for the Diagnosis and
Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology
European Heart Journal 2005; **26**, 1115–1140
43. Tschöpe C, Bock CT, Kasner M, Noutsias M, Westermann D, Schwimmbeck PL,
Pauschinger M, Poller WC, Kühl U, Kandolf R, Schultheiss HP High Prevalence
of Cardiac Parvovirus B19 Infection in Patients With Isolated Left Ventricular
Diastolic Dysfunction *Circulation*. 2005;**111**:879-886
44. van Tintelen JP, Tio RA, Kerstjens-Frederikse WS, van Berlo JH, Boven LG,

- Suurmeijer AJH, White SJ, den Dunnen JT, te Meerman GJ, Vos YJ, van der Hout AH, Osinga J, van den Berg MP, van Veldhuisen DJ, Buys CHCM, Hofstra RMW, Pinto YM Severe Myocardial Fibrosis Caused by a Deletion of the 5' End of the Lamin A/C Gene *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007;**49**:2430-2439
45. Weber KT, Brilla CG, Janicki JS Myocardial fibrosis: functional significance and regulatory factors *Cardiovascular Research* 1993;**27**:341-348
46. Weigner M, Morgan JP, McKenna W, Yeon SB Causes of dilated cardiomyopathy *UpToDate* 2009
47. Why HJ, Meany BT, Richardson PJ, Olsen EG, Bowles NE, Cunningham L, Freeke CA, Archard LC Clinical and Prognostic Significance of Detection of Enteroviral RNA in the Myocardium of Patients With Myocarditis or Dilated Cardiomyopathy. *Circulation.* 1994; **89**:2582-2589
48. Yilmaz A, Kindermann I, Kindermann M, Mahfoud F, Ukena C, Athanasiadis A, Hill S, Mahrholdt H, Voehringer M, Schießer M, Klingel K, Kandolf R, Böhm M, Sechtem U. Comparative Evaluation of Left and Right Ventricular Endomyocardial Biopsy Differences in Complication Rate and Diagnostic Performance *Circulation.* 2010;**122**:900-909

Danksagung

Mein Dank geht an meinen Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. B. Brehm, Chefarzt der Inneren Medizin am Katholischen Klinikum Marienhof Koblenz, ehemaliger Oberarzt der Klinik für Innere Medizin I der Friedrich-Schiller-Universität Jena, für seine förderlichen Hinweise sowie für seine freundliche und unkomplizierte Unterstützung.

Gleichzeitig gilt meine besondere Wertschätzung Herrn Univ.-Prof. Dr. med. F. Lammert, Direktor der Klinik für Innere II am Universitätsklinikum des Saarlandes.

Des Weiteren gilt mein Dank Herrn Dr. M. Walther für die Einführung in die medizinische Statistik und dem Informatiker Herrn Henryk Schmidt für die Erstellung des Eingaberasters.

Einen besonderen Dank möchte ich meinen Eltern und meiner Schwester aussprechen, die mich in allen Phasen meiner Ausbildung unterstützt haben und immer für mich da waren. Ganz besonders danken möchte ich auch meinem Freund Christian, durch den ich viel moralischen und tatkräftigen Beistand erhalten habe, und der mich ohne zu zögern unterstützt.

Angela Thiel

Lebenslauf

Thiel, Angela Marie

22. 05. 1985	geboren in Saarbrücken/Saarland
1991 - 1995	Knappenrothschule Rastpfuhl/Saarbrücken (Grundschule)
1995 - 2004	Otto-Hahn-Gymnasium Saarbrücken (Gymnasium)
15. 06. 2004	Erwerb der Hochschulreife (Abitur)
2004 – 2007	Chemiestudium an der Universität des Saarlandes, extern Medizin
2007 – 2012	Medizinstudium an der Friedrich-Schiller-Universität Jena
Herbst 2012	Staatsexamen an der Friedrich-Schiller-Universität Jena
seit März 2013	Assistenzärztin an der Universitätsklinik des Saarlandes

Saarbrücken, den

Angela Thiel

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönliche Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Prof. Dr. med. B. Brehm,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und das Dritte weder unmittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht haben und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Saarbrücken, den

Angela Thiel